

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° 251

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean NICOLAS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 23 août 1912, à Paris (Seine).

Le Syndrome Entéro-Rénal

Rôle de l'intoxication intestinale dans sa pathogénie
et

Sa thérapeutique par le régime cétogène,
l'acide mandelique et le milieu vacciné

Président : M. CHIRAY, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N.

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean NICOLAS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 23 août 1912, à Paris (Seine).

Le Syndrome Entéro-Rénal

Rôle de l'intoxication intestinale dans sa pathogénie

et

Sa thérapeutique par le régime cétogène,

l'acide mandelique et le milieu vacciné

Président : M. CHIRAY, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	N...
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FISSINGER.
	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DOGNON Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	FUNCK Pathologie chirurgicale
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BEZANÇON	GASTINEL Bactériologie.
(Justin) Hydrologie.	DE GAUDART D'ALLAINES, Patholo-
BOULIN Pathologie médicale.	gie chirurgicale.
BULLIARD Histologie.	GAYET Physiologie.
CATHALA Pathologie médicale.	DE GENNES Pathologie médicale.
CHEVALLIER... Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
COSTE Pathologie médicale.	HAGU'ENAU.... Pathologie médicale.

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.

MM.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 PHILIBERT ... Bactériologie.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 DONZELOT. } Clinique médicale.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT
 SÉZARY.

MM.
 BASSET.
 BROCC.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 MOURE.
 QUENU.
 SCHWARTZ.
 VELTER. } Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE. } Clinique obstétricale.
 METZGER.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556016_0032

Je dédie cette thèse :

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR MAURICE NICOLAS

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine.
(Clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu).

Il fut pour moi le premier Maître. Il restera dans mon souvenir l'exemple de l'honneur et de la conscience.

A MA MERE

*En reconnaissance de tout ce qu'elle a
fait pour moi.*

En temoignage de ma profonde affection.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MA BELLE FAMILLE

MADAME E. GUERLET

MADAME L. GUERLET

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE CHIRAY

Professeur d'Hydrologie à la Faculté,
Médecin de l'Hôpital Bichat.

*En témoignage de ma respectueuse affection.
Hommage de reconnaissance pour tout
ce que nous lui devons.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR RAYMOND BENDA

Médecin de l'Hôpital Broca.

*Dont la précieuse amitié ne nous a jamais
fait défaut en toutes circonstances. Qu'il
veuille bien trouver ici le témoignage de
ma profonde affection.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR B. CUNEO

Professeur de Clinique Chirurgicale.
Membre de l'Académie de Médecine.
Chirurgien de l'Hôtel-Dieu.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CLERC

Professeur de Clinique Médicale.
Médecin de l'Hôpital de La Pitié.

*En hommage de ma reconnaissance pour
tout ce qu'ils m'ont appris.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL OLIVIER

Professeur Agrégé d'Anatomie à la Faculté de Médecine.

*En remerciement de l'accueil qu'il nous
a réservé dans son laboratoire.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. SENEQUE

Chirurgien des Hôpitaux,

*L'année passée sous sa direction restera
pour nous le meilleur souvenir de nos
études médicales.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ SICARD

Chirurgien des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR C. N. ALLIVISATOS

Professeur à la Faculté d'Athènes.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. CAROLI

Médecin des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ TAILHEFER

Chef du Service de Curiethérapie de l'Hôtel-Dieu.
Chirurgien adjoint de la Fondation Curie.

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. MOLLARD

Assistant à l'Hôpital Bichat.

*Témoignage de reconnaissance pour les
enseignements qu'ils nous ont prodigués.*

A MES MAÎTRES DE CONFÉRENCE

MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE BERNARD

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN BERNARD

MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI MILHIET

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. GRENIER

Chef de Laboratoire à la Clinique de neuro-psychiatrie infantile.

Auquel nous lie une grande affection.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. MIALARET

Ancien Interne Médaille d'Or des Hôpitaux de Paris.

Chef de Clinique Chirurgicale.

Prosecteur à la Faculté de Médecine.

*En remerciement pour tout ce qu'il a fait
pour nous tant à la Faculté qu'à l'Hôpital
et pour l'amitié dont il nous a toujours ho-
noré.*

A MESSIEURS LES DOCTEURS J. BAUMANN, H. MARION.

J. BEUZART, R. MERGER, X. MAURY,

J. GAUTHIER, E. RIVET, E. BARE

A MON AMI PAUL MILLIEZ

Interne des Hôpitaux.

A MADEMOISELLE ROSE MEROT

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

1931-1932. MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO

1932-1933. MONSIEUR LE PROFESSEUR GREGOIRE

MONSIEUR LE DOCTEUR WEILL-HALLE

Externat :

1933-1934. MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO

1934-1935. MONSIEUR LE PROFESSEUR CHIRAY

1935-1936. MONSIEUR LE PROFESSEUR CLERC

PREFACE

Ce sujet nous a été confié par notre maître Monsieur le professeur CHIRAY, pour deux raisons. La première de celles-ci est l'intérêt que présente de plus en plus cette question en pathologie, depuis qu'elle a été étudiée de façon complète par Heitz BOYER. Il ne se passe pas de longues périodes sans que la colibacillose ou le syndrome entéro-rénal ne soit mis à l'ordre du jour d'une société ou d'un congrès, ou ne fasse l'objet de communications. Chaque fois des théories s'affrontent, des faits nouveaux sont signalés tant dans le domaine clinique, pathogénique que thérapeutique. L'étude plus approfondie du chimisme intestinal, des rapports entre appareils digestif et urinaire a permis d'envisager cette question sous un angle nouveau : l'angle de l'intoxication intestinale dans la pathogénie de ce syndrome, bouleversant ainsi les conceptions admises habituellement. C'est la synthèse de cette théorie que nous avons voulu réaliser.

Mais une autre raison a guidé ce choix. Ce travail m'a encore été confié pour me fournir l'occasion de rendre hommage à la mémoire de mon père, le docteur Maurice NICOLAS, et servir de mes faibles moyens son souvenir. C'est qu'en effet un des chapitres de cette thèse aura pour objet une thérapeutique spéciale peu connue, le Milieu Vacciné, auquel mon Père consacra une grande partie de son activité pendant dix années d'efforts et de travail. C'est pour nous avoir permis d'essayer de réaliser ce désir que nous lui avons exprimé que nous demandons à Monsieur le Professeur CHIRAY, de trouver dès le début de ce travail le témoignage de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.

Nous remercions aussi le Docteur J. BAUMANN et le Docteur H. MARION du concours qu'ils nous ont apporté, en nous faisant

profiter de leur expérience et en nous fournissant des observations.

Nous ne pouvons oublier à ce moment un de nos Maîtres et aussi un Ami que nous avons toujours trouvé prêt à nous aider à chaque instant : Monsieur le Docteur Raymond BENDA. Médecin des Hôpitaux. Cette amitié qui le liait à mon Père et qu'il a bien voulu me continuer m'a été un secours de tous les moments. Qu'il veuille bien me permettre ici, à l'instant où l'on est heureux et fier de se rappeler ceux qui vous sont chers, de lui témoigner notre reconnaissance et notre profonde affection.

INTRODUCTION

Les infections colibacillaires sont universellement reconnues comme les plus fréquentes des infections urinaires par tous les médecins ou spécialistes qui ont eu l'occasion de les étudier. Nous n'en voulons pour preuve que les statistiques que nous reproduisons dans le tableau suivant et qui mettent bien en évidence cette prédominance de l'infection colibacillaire des voies urinaires sur toutes les autres.

<i>Chez l'adulte:</i>	Nombre des infections urinaires examinées.	Pourcentage d'infections colibacillaires.
Lenhand 1907 ..	80 pyélonéphrites.	82,5 %
Oeconomos	163 pyélonéphrites.	80,9 % dont 54,5 % as- sociées.
Lasio	255 infections urinaires aiguës ou chroniques.	58 %
Band	163 pyélocystites.	91 % ou 76,3 % pures. 15 % associées.
<i>Chez l'enfant</i>		
Ramsay	sur 100 cas	90 %
Julich	—	62 %
Scheidemantel ..	—	85 %
Kidds	—	91 %
Sutter	—	85 %

On peut donc conclure que le colibacille est rencontré dans environ 80 % des infections de l'appareil urinaire.

Il a été beaucoup discuté sur leur pathogénie et plusieurs éventualités peuvent être envisagées. Cependant, il est indiscutable que l'origine intestinale est très fréquente, réalisant ce qui depuis HERTZ BOYER est communément appelé le syndrome entéro-rénal. Peut-être est-on tombé dans l'excès en négligeant par trop d'autres pathogénies et en tendant à attribuer une valeur exclusive à ce seul mécanisme; toutefois il est certain que son importance et sa fréquence sont assez grandes pour justifier la faveur dont il jouit. En effet, à côté des cas où l'origine intestinale est manifeste, il en existe une quantité d'autres où, seul, un examen clinique approfondi de l'appareil digestif démontrera l'existence d'un syndrome entéro-rénal et permettra par une thérapeutique autant intestinale qu'urinaire de guérir le malade.

PLAN

Nous nous proposons d'envisager deux points particulièrement intéressants du syndrome entéro-rénal. Ce travail sera donc divisé en deux chapitres bien différents :

a) Dans une première partie, nous essaierons de montrer le rôle essentiel du facteur toxique du point de vue pathogénique et de faire la part de ce qui revient tant à l'intoxication intestinale qu'à l'essaimage microbien. Nous nous attacherons à établir que la migration bactérienne n'a pas dans tous les cas la possibilité de s'exercer (comme on l'admet généralement) et que toujours l'auto-intoxication intestinale prend une très grande importance. Nous envisagerons d'abord les raisons qui nous incitent à penser ainsi. Nous étudierons ensuite plus particulièrement la pathogénie toxique du syndrome entéro-rénal.

b) La deuxième partie sera consacrée à trois procédés thérapeutiques du syndrome entéro-rénal, utilisés dans ces dernières années et qui présentent une efficacité certaine d'après les résultats obtenus avec eux.

— L'un est du domaine de la diététique : c'est le *régime céto-gène* de CLARK et HELMOLZ.

— L'autre est une acquisition plus récente, et appartient à la chimiothérapie : *l'acide mandélique et ses dérivés*.

— Le dernier est un traitement biologique : le « Milieu Vacciné » mis au point par mon père, le docteur Maurice NICOLAS, et utilisé par lui et par nous-mêmes avec de très beaux résultats.

ETUDE PATHOGENIQUE DU SYNDROME ENTERO-RENAL

I. LA CONCEPTION CLASSIQUE DU SYNDROME ENTERO-RENAL.

Au syndrome entéro-rénal est attaché le nom d'HEITZ BOYER. C'est cet auteur, en effet, qui l'a individualisé et qui a établi son mécanisme pathogénique. Cependant, depuis longtemps déjà l'origine intestinale de certaines colibacilluries avait été entrevue. C'est en 1891 qu'ACHARD et RENAUD, puis par la suite BAR CATHALA, CATHELIN ont montré le rôle important joué par l'état intestinal dans l'apparition des pyélonéphrites, pyélonéphrites gravidiques principalement. De même COMBY, HUTINEL, MARFAN, entre autres, arrivèrent à des conclusions identiques dans les infections colibacillaires des jeunes enfants.

HEITZ-BOYER, après plusieurs communications dans le même sens, publia en 1922 un important travail sur cette question, établissant l'origine endogène intestinale du colibacille et sa propagation à partir de ce point, par voie descendante, vers le rein. D'après les nombreuses études faites depuis ce moment la pathogénie est la suivante :

Le colibacille de l'intestin traverse celui-ci et vient se fixer au niveau du rein après avoir été véhiculé par le sang. On distingue donc trois étapes consécutives :

1) Une étape *intestinale*, dans laquelle le colibacille, hôte normal de l'intestin de l'homme, jouant là un rôle de saprophyte nécessaire dans la digestion alimentaire, traverse la muqueuse altérée et se répand dans la circulation générale, donnant naissance à la deuxième étape.

Pendant cette *étape intermédiaire* ou *colibacillémique*, le microbe est véhiculé par le sang. Cette irruption dans le torrent circulatoire peut se faire de deux façons : soit par pénétration immédiate des germes dans le sang; soit, ce qui est généralement admis, par pénétration en deux temps. Il existe alors une phase préliminaire d'envahissement des lymphatiques, ceux-ci aboutissant au canal thoracique; puis, lui succédant, une deuxième phase de bactériémie proprement dite. Quoi qu'il en soit, il existe toujours un stade de colibacillémie dont nous verrons ultérieurement l'importance.

De là, les bactéries charriées par le sang sont éliminées par le rein, où elles se fixent, de même qu'elles peuvent se localiser en n'importe quel autre point de l'organisme. C'est *l'étape terminale, l'étape rénale*.

Telle est la conception pathogénique classique du syndrome entéro-rénal. Cependant, il semble que cette théorie, certes très séduisante et schématique, ne tienne pas compte d'un élément essentiel : l'intoxication intestinale qui joue constamment un rôle de premier plan. Si cette migration des bactéries dans l'intestin s'explique dans un certain nombre de cas, il en est d'autres, par contre où elle semble peu plausible. Et même lorsque la traversée de la paroi intestinale par le colibacille, son passage dans le sang sont réalisés, il reste à élucider le rôle que jouent par leur résorption et leur élimination les corps toxiques dûs aux activités microbiennes de l'intestin; ce qui rend la question beaucoup plus complexe qu'on ne semble la considérer à l'heure actuelle.

Déjà dans son mémoire, HEITZ-BOYER prévoyait le rôle que peut jouer ce facteur toxique auquel il tend d'ailleurs à donner une place de plus en plus grande. Cette question a été reprise par de nombreux auteurs qui ont montré que les modifications de la flore microbienne de l'intestin aboutissent beaucoup plus certainement à une production anormale de corps toxiques absorbés par la muqueuse intestinale sous certaines conditions et passant dans l'organisme, qu'à une infection. Ce sont FINKELSTEIN, ROUX, GOIFFON et NEPVEUX qui ont mis en évidence les effets biochimiques de ces modifications de la flore

bactérienne de l'intestin, question qui a été reprise au congrès de Chatel-Guyon par Messieurs CHIRAY et LEBON.

« L'intestin est en effet un centre formidable dans lequel s'intriquent des phénomènes bactériologiques, biologiques et chimiques d'une ampleur extraordinaire ». Les bactéries intestinales produisent à partir du contenu colique des substances toxiques, telles en autres que l'acide oxalique, l'histamine, l'acétone que POTTER et GARRISSON ont retrouvé en grande quantité. Ces différents corps sont sous la dépendance des activités bactériennes et il faut envisager que ces produits nombreux, variés, très toxiques entrent en jeu, pour une très grande part, sinon souvent l'unique, dans l'établissement des colibacilluries. Par suite de leur absorption, ces poisons sont à l'origine de troubles très divers dont les manifestations rénales ne sont pas les moins importantes. Et ces troubles peuvent leur être rattachés de façon certaine, après les preuves fournies par leur étude expérimentale qui montrent que les résultats ainsi obtenus se superposent à ceux rencontrés en clinique.

On est donc en droit de penser très justement que beaucoup plus souvent qu'on ne l'imagine, le syndrome entéro-rénal relève plus certainement de ces phénomènes d'auto-intoxication que d'une inondation de l'organisme par le colibacille. La colibacillémie ne semble pas un processus évident, car il faut admettre un certain nombre de faits qui ne sont pas dûment établis et sur lesquels repose toute la conception actuelle.

Comme l'ont signalé Messieurs CHIRAY et LEBON dans leur rapport sur l'auto-intoxication intestinale, au congrès de Chatel-Guyon en 1934, ce mécanisme pathogénique :

« — présuppose une perméabilité de la muqueuse colique aux éléments figurés du colon.

— fait état d'une septicémie presque impossible à prouver

— accepte que la fonction protectrice du foie soit totalement carencée.

Tous ces faits paraissant fort discutables ».

En effet, la pathogénie du syndrome entéro-rénal est dominée par la propriété *toute particulière de la muqueuse intestinale* à se laisser traverser par les germes, sa *porosité*, suivant

l'expression d'HEITZ-BOYER. Or, à cette conception s'oppose le rôle physiologique essentiel de la muqueuse colique et de la paroi intestinale qui ne permettent justement pas cette traversée des éléments figurés et ce, de tous leurs moyens qui ne sont certes pas à négliger puisqu'il faut reconnaître une triple barrière de défense contre cet envahissement, barrière dont GARNIER et SIMON ont montré l'efficacité par de nombreuses expérimentations :

- a) la muqueuse elle-même,
- b) le réseau vasculaire,
- c) le réseau lymphatique.

La preuve de la valeur de cet immense outillage réside dans le fait que le colibacille ne fait irruption dans l'organisme humain qu'après la mort ou à la période préléthale (comme l'ont montré ACHARD et PHULPIN), alors que la défense de l'organisme est à peu près inexistante sinon nulle.

Or, la théorie de l'infection à point de départ intestinal admet facilement l'hypothèse que ce triple réseau soit submergé, son rôle défensif carencé. Et cependant des faits cliniques viennent s'opposer à cette façon de voir.

C'est ainsi que dans les grandes altérations de la muqueuse colique, là où se rencontrent les plus importantes destructions tissulaires, où se trouvent réalisées au maximum les conditions voulues pour que les germes la franchissent, il n'y a pas de migration du colibacille. On a objecté dans ces cas que les réactions d'endovascularite rendent les vaisseaux sanguins imperméables et que les germes empruntent la voie lymphatique.

Mais pourquoi dans les cas de lésions même superficielles, la muqueuse ne se laisse-t-elle pas pénétrer ? Il n'est pas rare de voir des colites sur des muqueuses peu atteintes, s'accompagnant d'une prolifération microbienne abondante, variée, souvent virulente ne donnant lieu à aucune septicémie.

Et pourquoi encore ne pas reconnaître à l'intestin les réactions admises pour tous les autres tissus de l'organisme : de même qu'en n'importe quel endroit du corps l'attaque microbienne amène une riposte du tissu lésé, de même l'intestin doit mettre en jeu les réactions de défense habituelles ; son arma-

ture vasculaire et lymphatique est assez puissante pour avoir une action inhibitrice suffisante qui s'opposera à l'envahisseur et barrera la route aux germes. Là comme ailleurs, nous aboutissons au processus de défense banal : l'enkystement qui ne favorise guère la dispersion des germes. Il semble peu logique de ne pas reconnaître à cet organe les propriétés admises pour tous les tissus.

Il est donc difficile d'affirmer que l'essaimage microbien réponde à tous les cas, d'autant plus qu'il existe un second point aussi discutable : c'est l'existence de la phase intermédiaire sanguine... le stade de colibacillémie considéré par certains comme « constituant essentiellement la colibacillose ». (DESGEORGES).

Il a toujours été difficile de mettre en évidence cette étape du germe entre son point de départ intestinal et son point d'arrivée rénal. L'hémoculture pratiquée pour saisir ce passage a été quelquefois mais rarement positive. A part les cas de septicémies colibacillaires, qui sont très rares, elle est en général négative, même faite dans les meilleures conditions. Elle a été signalée positive chez des enfants atteints de troubles intestinaux par COMBY, HUTINEL, MARFAN, WIDAL, BARD et GOHRBAUDT. Mais les différents auteurs qui se sont occupés de cette question s'accordent à reconnaître sa réponse négative habituelle.

De nombreux arguments ont été donnés pour expliquer ces faits : septicémie passagère, difficile à saisir; le colibacille serait véhiculé dans les polynucléaires pour se soustraire à l'action bactériolytique du sérum sanguin (CARNOT). Il faudrait donc pour déceler sa présence des techniques spéciales telles que la séparation des bactériolysines du sérum par les sels biliaires, ou l'ensemencement des précipités leucocytaires après centrifugation (GAEHLINGER).

Une constatation intéressante a été faite par LEGUEU et FISCH. Pour eux, l'hémoculture serait négative parce que le germe se transforme pendant son séjour dans le sang. Il est atténué, et devient ainsi incapable de se multiplier. S'il rencontre dans l'organisme des circonstances qui lui soient favorables, il récupère ses qualités. FISCH a examiné des hémocultures qui

n'avaient pas révélé la présence de colibacilles; il a trouvé dans certains cas, dans le culot, des microbes altérés, fragmentés, immobiles, ayant perdu leur morphologie habituelle, se présentant sous la forme de petits filaments isolés, de petits grains disséminés ou en courtes chaînettes. De même, il injecta une culture de colibacilles à un lapin par voie intra-veineuse. Une première hémoculture faite peu de temps après l'injection est positive. Une heure après, une deuxième hémoculture est négative, mais cet auteur peut y retrouver les éléments décrits plus hauts.

Ce n'est d'ailleurs pas le fait que l'hémoculture est souvent positive dans les grosses infections urinaires, durant depuis longtemps, avec atteinte profonde du rein, qui prouve la bactériémie d'origine intestinale. A ce stade de l'infection comme l'a soutenu THOMAS HORDER, il est plus vraisemblable de penser que les germes ainsi obtenus viennent de la lésion rénale plutôt que du colon. On peut alors se demander si dans les recherches de M. W. SCOTT (qui a trouvé 82 hémocultures positives chez des urinaires infectés), ce n'est pas une bactériémie d'origine urinaire qui a été mise en évidence dans la plupart d'entre elles.

On a invoqué aussi la présence dans le sérum sanguin de ces malades, de précipitines et d'agglutinines, qui atténueraient les colibacilles sans les détruire et dont la constatation ferait la preuve de leur séjour dans le sang. Mais H. VINCENT a montré que ce pouvoir du sérum sanguin n'était pas certain et, en tous cas, très irrégulier.

Enfin, on peut se demander pourquoi l'hémoculture serait positive dans la septicémie colibacillaire, rare sans aucun doute, mais dont l'existence n'est pas contestable, alors qu'on la trouve négative si le colibacille part de l'intestin.

Il est encore plus intéressant de remarquer que dans ces mêmes septicémies les localisations urinaires, qui devraient rencontrer les conditions les plus favorables à leur production, sont peu fréquentes. Au lieu de se manifester en grande proportion dans ces états infectieux sévères, il est bien rare qu'elles se produisent; et cependant la septicémie existe.

Il nous semble donc que cet essaimage des colibacilles n'existe pas dans tous les cas de syndrome entéro-rénal, puisqu'il est exceptionnel d'en avoir une preuve évidente, même dans les conditions qui paraissent les plus propices pour obtenir une hémoculture positive.

Mais il est d'autres objections que l'on peut opposer à cette théorie : il faut aussi admettre que la protection hépatique est supprimée, ce qui suppose une atteinte profonde de cet organe. Or, les décharges « sont, par définition, minimales, intermittentes, de germes peu virulents ». Il est alors étonnant que le foie dont l'action est efficace devant un travail beaucoup plus important que celui qui lui est demandé là, ne suffise pas à empêcher cette dissémination des germes arrivant à son niveau en petites quantités, d'autant plus que ces apports se produisent par intermittences.

On a pensé alors que les germes n'empruntent pas la voie de la veine porte mais la voie lymphatique et par conséquent, échappent complètement au relai hépatique. Nous avons suffisamment montré le rôle que sont appelés à jouer l'armature lymphatique du colon, les ganglions mésentériques pour ne pas penser que le colibacille, *peu virulent*, ne soit arrêté à ce niveau. GARNIER et SIMON ont montré leur rôle d'arrêt; seule une atteinte profonde de cette barrière permet qu'elle soit dépassée. Et de nombreux travaux expérimentaux ont montré que l'intoxication, seule, peut permettre ce passage.

Telles sont les objections que rencontre la théorie de la colibacillémie après traversée de la paroi intestinale par le colibacille. Il nous semble impossible de croire à son universalité admise actuellement. Il n'est cependant pas douteux qu'il existe nombre de cas où elle est réalisée, mais là encore, il faut penser aux phénomènes toxiques concomitants, les produits élaborés trouvant un champ de production et des conditions de résorption tout à fait favorables. La part exacte qu'ils prennent dans la pathogénie de ces colibacilluries n'est pas encore établie de façon tout à fait satisfaisante à l'heure actuelle, mais leur rôle est sans doute considérable comme le montrent chaque jour les troubles cliniques présentés par le

malade, troubles que nous avons déjà signalés et qui relèvent de l'intoxication sans contestation possible.

Nous en arrivons à cette conclusion que le syndrome entéro-rénal présente deux modalités pathogéniques.

L'une, classique, c'est la théorie infectieuse du syndrome entéro-rénal ou théorie de la migration bactérienne qui, nous le verrons, nécessite certaines conditions et à laquelle participe toujours un facteur toxique dont HEITZ-BOYER a indiqué la valeur.

L'autre émise par Messieurs CHIRAY, LEBON et BAUMANN, tant au congrès de Thérapeutique de 1933 qu'au congrès de Chatel-Guyon, que l'on pourrait appeler la théorie toxique du syndrome entéro-rénal, dans laquelle la lésion urinaire est conditionnée non pas comme la précédente, par une migration du colibacille intestinal, mais « par l'élimination rénale des produits éminemment toxiques formés dans l'intestin, élimination créant des conditions favorables à la pullulation des saprophytes urinaires ».

Il est intéressant de rapprocher de ces deux cas ceux des infections parallèles des voies urinaires et de l'intestin; le malade présentant une infection colibacillaire des voies urinaires et des troubles intestinaux, comme cela se rencontre si souvent à la suite d'infections graves, de certaines gripes. Il ne semble pas que les signes urinaires aient leur origine dans l'intestin; ils évoluent concomitamment. Ces organes étant tous deux les émonctoires essentiels de l'organisme, ils éliminent les germes, reconnaissant par conséquent un rapport de simultanéité, mais non un rapport de cause à effet.

Toutefois leur mécanisme présente avec les précédents certaines analogies dont le rôle du facteur déclanchant, la grippe, l'infection, que nous étudierons par la suite.

Nous allons par conséquent envisager maintenant les conditions dans lesquelles se réalise l'infection sanguine. Nous étudierons ensuite le rôle du facteur toxique dans l'établissement du syndrome entéro-rénal, pour terminer par les infections associées urinaires et intestinales.

Conséquence de tout ce que nous avons exposé ci-dessus, la seule explication de l'essaimage microbien réside dans une diminution considérable ou une disparition pendant un temps plus ou moins long des fonctions protectrices de l'organisme, qui permettra la dissémination intermittente des germes; cette condition se trouve réalisée dans les infections et les intoxications graves, soit par suite de la grande virulence du germe, soit sous l'influence des corps toxiques, le plus souvent par les deux associés. La virulence des germes peut être primitive comme c'est le cas dans les intoxications alimentaires; mais elle est souvent secondaire à des modifications du milieu intestinal par déséquilibre entre les flores intestinales (la dys-microbie de GOIFFON), ou à certaines associations microbiennes plus actives que d'autres, enfin encore à des réactions sécrétoires de la muqueuse.

Cet état de déchéance accusée se rencontre dans un certain nombre d'états pathologiques que nous allons citer brièvement.

Les intoxications alimentaires sont les premières à signaler dans cet ordre d'idée. Elles sont dues à une ingestion abondante de germes très virulents par eux-mêmes, en même temps que de produits très toxiques causant une diminution transitoire mais très marquée des fonctions protectrices. La muqueuse intestinale, le foie, les ganglions mésentériques sont en quelque sorte sidérés par cette décharge massive et subite d'organismes microbiens et de corps toxiques dont l'action se fait sentir surtout par voie directe sur la muqueuse elle-même beaucoup plus que par voie hématogène. On conçoit donc facilement qu'une telle invasion permette le passage des éléments figurés à travers la muqueuse atteinte profondément bien que passagèrement, et arrivant aux autres organes, ne leur laisse plus leurs moyens de protection nécessaires et les submergent. Un très bel exemple en a été donné par M. Justin BESANÇON dans une observation qu'il a publiée récemment. Il s'agissait de l'ingestion accidentelle par une laborantine d'une culture de colibacilles. 24 heures après apparaissait la colibacillurie. Il n'est pas étonnant d'admettre alors la migration colibacillaire étant

donné cet apport massif dans l'intestin, qui a annihilé de façon exceptionnelle les moyens de défense.

Plus importante encore est la place de *l'appendicite chronique* dans cette pathogénie, à la phase avancée de son évolution, quand là aussi sont réalisées les conditions que nous avons envisagées plus haut. C'est en effet dans la période tardive, alors que les lésions ont dépassé le stade de folliculite localisée et réalisent une atteinte folliculaire de tout le cæco-colon, avec infection profonde de tout le système lymphatique du colon droit, autrement dit dans l'appendiculo-typhlocolite, que la migration peut s'effectuer. Il existe alors un bouleversement complet de tous les moyens de défense essentiels.

Le système lymphatique de toute cette région, profondément lésé par tous les processus infectieux contre lesquels il a dû lutter, est envahi, submergé par l'infection de plus en plus importante; il ne lui est plus possible de jouer son rôle de défense avec efficacité.

Le retentissement hépatique des troubles intestinaux s'ajoutera encore à cet état de moindre résistance. Il se traduit cliniquement à des degrés variables; le foie est augmenté de volume, peu douloureux au moment des poussées de congestion, indiquant le surcroît de travail de cet organe pour la défense de l'organisme contre les produits septiques et toxiques qui naissent dans cet intestin profondément atteint et ne sont plus éliminés par lui. De même peuvent survenir un peu de subictère et des vomissements. Puis, parallèlement à l'aggravation des lésions appendiculo-typhlocoliques, la fonction hépatique est de plus en plus altérée et l'insuffisance s'installe tardivement.

Ces différentes manifestations cliniques montrent que de moins en moins le foie pourra jouer son rôle protecteur.

C'est alors au cours d'une poussée fluxionnaire au niveau des lésions de l'intestin, poussée conditionnant la déficience des systèmes lymphatique et hépatique que l'essaimage microbien se produira, essaimage intermittent, en rapport avec chaque crise inflammatoire.

Mais c'est surtout dans les *exocolites*, les *péricolites*, à la période terminale des *stases* que se rencontrent fréquemment

les migrations bactériennes. Elles se produisent à une phase avancée des lésions intestinales et sont sous la dépendance de la rétention, de la stase établie par l'obstacle à l'évacuation intestinale : stase iléale, sténose plus ou moins serrée de l'angle droit, dolichocolon avec dilatation cæcale, lésions aggravées par les poussées de colite fréquentes.

Leur apparition tardive dans le cours de la maladie en est le caractère essentiel. Alors que chez le jeune sujet, elles se produisent lors d'une poussée colitique, on les trouve chez le vieillard dans les lésions très avancées, anciennes, quand la stase est énorme et par conséquent les fonctions coliques très diminuées.

Ainsi se trouve réalisée la rupture des barrières de défense de l'organisme : élimination colique très diminuée, fonctionnement hépatique profondément atteint, système lymphatique complètement submergé, ne suffisant plus à leur rôle, permettant l'essaimage des microbes et là aussi, la résorption des corps toxiques. Le rein devra dans ces conditions jouer son rôle de suppléance vis-à-vis de l'intestin. Ce supplément fonctionnel et l'irritation causée par cette épuration créeront des conditions favorables au développement de l'infection.

Il existe enfin des états pathologiques particuliers de l'intestin dans lesquels peut s'expliquer cette pathogénie : *l'amibiase* et *certaines parasitoses*.

Les colibacilluries sont en effet très fréquentes au cours de l'amibiase. Les décharges de germes dans les urines, la fièvre surviennent en même temps qu'une poussée du processus colitique. Leurs relations avec ces états sont certaines puisque seul le traitement de l'affection intestinale guérit les troubles urinaires.

Peut-être dans ces cas peut-on tenir compte des diastases ou toxines produites par les amibes et un grand nombre de parasites, toxines mal connues mais qui jouent un grand rôle dans l'attaque de la muqueuse, soit qu'elles causent sa destruction, soit qu'elles amoindrissent indéniablement par leur fixation les réactions de défense de celle-ci.

D'autre part, il faut remarquer que l'amibiase intéresse des régions coliques où le tissu folliculaire n'est pas important, au niveau du sigmoïde. En effet, les formations lymphatiques perdent de leur importance au fur et à mesure que l'on s'éloigne du cæco-colon. Et l'on peut voir dans cette atteinte de régions moins bien défendues par le système lymphatique, une raison qui, jointe à l'action inhibitrice de la toxine, expliquerait le passage des germes. Sans oublier aussi que chez ces individus le foie n'a pas conservé son intégrité fonctionnelle.

Nous avons vu dans quelles conditions se vérifiait la théorie classique du syndrome entéro-rénal. Cependant il n'est pas inutile d'envisager là encore une action toxique associée. Dans de telles déchéances intestinales, les perturbations de l'équilibre microbien de l'intestin ont une intensité très marquée. Elles entraînent la formation en abondance de produits toxiques élaborés par la flore prédominante, produits qui, ne pouvant plus être éliminés convenablement par un tel intestin, seront absorbés et se répandront dans l'organisme ou d'autres émonctoires devront assurer leur élimination, et parmi ceux-ci, le rein est à beaucoup près le plus important. Il est tout à fait vraisemblable qu'une telle élimination de produits très nocifs crée des réactions à ce niveau, modifie l'état habituel du milieu. Ainsi s'ajoutera à la migration bactérienne une action toxique favorable à la prolifération des germes saprophytes de l'arbre urinaire ou au développement d'infections secondaires.

II. — L'INTOXICATION INTESTINALE

DANS LA PATHOGENIE DU SYNDROME ENTERO-RENAL

En dehors de ces cas, certes nombreux, dans lesquels l'essaimage du colibacille rencontre les conditions favorables à sa réalisation, un nombre d'autres au moins aussi important ne semblent pas répondre à ce mécanisme. Que de fois un syndrome entéro-rénal est mis en évidence alors que l'intestin ne présente pas de lésions suffisantes pour justifier une phase colibacillémique. On est alors en droit de faire jouer le rôle étiologique essentiel aux substances toxiques d'origine intestinale.

La filiation des faits peut être envisagée de la façon suivante : de grandes quantités de corps toxiques naissent dans l'intestin, résultats de l'activité bactérienne, sous l'influence de divers facteurs déterminants. Ces corps, éliminés sans créer de troubles chez un sujet normal, sont au contraire absorbés dans certaines conditions. Les organes de détoxication ayant leur fonctionnement entravé, la transformation en produits inoffensifs ne s'effectuera pas et les différents émonctoires auront alors la charge de débarrasser l'organisme pour remplacer cette protection insuffisante. Si la peau joue un rôle dans cette épuration, l'organe dont l'action domine celle de tous les autres est le rein. Rein et intestin sont les deux grands éliminateurs de l'organisme et l'action de l'un d'eux remplace celle de l'autre, lorsque celle-ci ne peut se développer normalement. Dans de telles conditions le rein est traversé par des corps nocifs qui agiront sur lui, créeront des lésions, des modifications du milieu tout à fait favorables au développement des colibacilles qui jouaient là, auparavant, leur rôle de saprophyte banal, ou même de destructeurs de débris organiques, et qui sous ces influences deviennent pathogènes. Ces conditions sont d'ailleurs grandement favorisées par l'existence d'un obstacle sur le tra-

jet des voies urinaires, troublant l'élimination et entretenant l'infection.

Nous envisagerons donc ces différentes étapes, avec les facteurs qui leur donnent naissance. Pour cela, nous étudierons d'abord les substances formées dans l'intestin, leur origine puis leur devenir normal, les causes favorisant leur résorption, enfin leur élimination par le rein et leur retentissement sur celui-ci en tenant compte du rôle de certaines lésions de l'appareil urinaire dont la présence assure le maintien de l'infection, telles les petites hydronéphroses, les ptoses rénales. Nous terminerons ce chapitre par la sensibilisation de lésions urinaires infectieuses dues à la résorption de ces corps.

1) L'origine des produits toxiques.

Le rôle du colon et surtout du cæcum est d'une importance capitale dans la physiologie digestive. C'est à leur niveau en effet que se termine la digestion commencée dans le reste de l'appareil digestif.

Les *hydrates de carbone* subissent toute une série de dégradations sous l'action des ferments digestifs, depuis le moment de leur ingestion. La salive, en premier lieu, les attaque; puis, au niveau de l'estomac, l'amylase gastrique. Au fur et à mesure de leur progression dans le tube digestif, ils sont soumis à l'action du suc pancréatique, de l'amylase et de l'invertine.

De même, les *albumines* sont attaquées par le suc gastrique, la trypsine et l'érepsine et arrivent au stade d'acides aminés. De ces derniers, certains sont assimilés à ce stade même; d'autres ainsi que les albumines insuffisamment transformées et les peptones arrivent dans le cæcum.

C'est donc là que va se jouer un des actes les plus importants de la digestion intestinale, puisqu'y arrivent tous les aliments plus ou moins désintégrés :

a) les hydrates de carbone, la plus grande partie étant transformée. Ils subiront l'action des bactéries saccharolytiques pour aboutir à la production de fermentations acides, c'est-à-dire à

la production d'acides toxiques tels que l'acide acétique, l'acide lactique, oxalique, formique etc...;

b) les acides aminés, les albumoses, les peptones, seront soumis dans le cæcum à l'action des bactéries protéolytiques, aboutissant à la production de putréfactions alcalines : indol, scatol, phénols; putréfactions auxquelles il faut ajouter celles que produisent ces mêmes bactéries sur les hypersécrétions de mucine, de nucléoalbumines et d'albumine soluble (MATHIEU-J. C. ROUX) de la muqueuse intestinale.

Pendant très longtemps, on ne s'est attaché qu'aux conclusions de METCHNIKOFF, TISSIER, COMBES, c'est-à-dire que n'ont été considérés comme étant à l'origine des intoxications intestinales que les seuls produits de putréfaction. C'est la raison pour laquelle on recherchait dans les urines les résultats de ces putréfactions : indol, scatol, phénols. Peu à peu se dessinait un mouvement parallèle, mais cette fois en faveur des fermentations. Ce sont d'abord LABBÉ, RIVET qui soutiennent que ces différents corps ne représentent que l'aboutissant normal de la désintégration des albumines et n'ont pas le rôle dominant qu'on leur reconnaît. En même temps se poursuivaient de nombreuses études d'auteurs surtout Nord-Américains, tendant à prouver qu'au contraire les produits des fermentations intestinales sont seuls à la base de l'intoxication. D'un autre côté on commençait à mieux connaître toute une catégorie de corps chimiques particuliers, les amines, produits mixtes des fermentations et des putréfactions formés aux dépens des matières albuminoïdes.

Quoiqu'il en soit, la question est dominée par l'équilibre acido-basique de l'intestin, équilibre auquel visent tous les actes physiologiques de cet organe, les fermentations acides du cæcum appelant des putréfactions alcalines aux dépens des déchets protéiques, des corps microbiens de la flore pathogène intestinale. La rupture de cet équilibre par prédominance de l'un des processus est à la base des intoxications intestinales. C'est surtout au niveau du cœcum, que ce déséquilibre sera le plus nuisible, d'autant que la stase ne fera que l'accentuer et lui permettre de se manifester dans toute son ampleur.

2) Les produits toxiques.

LES PRODUITS DE FERMENTATION.

Ils se forment dans le colon par action de la flore amylolytique sur les hydrates de carbone. L'hydrolyse des sucres sous l'influence des bactéries débute déjà au niveau de la terminaison de l'iléon; elle se poursuit dans le cæcum, et aboutit à la production de nombreux acides organiques qui sont tous des corps très toxiques. Cette production se fait normalement dans l'intestin; elle est compensée par des réactions opposées ayant pour but la neutralisation du milieu : putréfactions et réactions de la muqueuse colique, — mais dès l'instant où l'alcalinisation n'est pas suffisante et permet l'élaboration des produits toxiques en excès, leur action nuisible se manifeste.

A l'état pathologique même, il y a cependant une tentative de réaction de l'intestin par augmentation des fermentations. Mais dès que ce processus de défense n'a pas l'ampleur nécessaire, les toxiques se forment en grande quantité.

Ce sont les principaux de ces produits que nous allons envisager maintenant.

L'acide formique serait un des plus importants, pour un grand nombre d'auteurs. CONNELLAN le considère comme l'élément essentiel dû à l'activité des bactéries intestinales. La preuve de cette origine a été faite de façon certaine. D'autre part il est toujours retrouvé dans les matières cæcales. Sa toxicité est très grande. Un point particulier : sa présence est nécessaire pour la décarboxylation des acides aminés (phénomène qui réclame un milieu acide) et principalement pour la formation de l'histamine.

L'acétone se rencontre aussi dans les selles cæcales. Elle résulte de même de l'action des bactéries sur les hydrates de carbone dans l'intestin et surtout dans le cæcum (HENRIQUEZ).

L'acide oxalique, est fréquemment retrouvé dans les selles. Son origine a prêté à de nombreuses discussions. Certains faisaient intervenir une alimentation riche en oxalates. D'autres comme LECŒUR et ALBAHARY estimaient qu'il était dû à des mo-

difications du métabolisme tissulaire. Mais la preuve de son origine dans l'attaque microbienne des produits hydrocarbonés a été faite de façon irréfutable. C'est à cette action des bactéries Gram négatif qu'est due sa présence dans l'intestin, beaucoup plus qu'à un apport alimentaire ou à un trouble diathésique. Beaucoup de microorganismes sont capables de former de l'acide oxalique aux dépens des hydrates de carbone. IVANOFF l'a montré pour les levures, CALMETTE et RAULIN pour différents germes, SCHITTENHELM et C. LIEB pour le colibacille. LOEPER dernièrement a repris cette question et a insisté sur les similitudes existant entre la composition chimique de ce corps et celle du sucre, et sur la production d'acide oxalique par action de SO^4H^2 sur le sucre.

Déjà FISCH avait signalé cette propriété oxaligène du colibacille. Il avait remarqué que de vieux tubes de cultures de ce germe contenaient en abondance des cristaux d'oxalate. Tous les colibacilles n'ont pas ce pouvoir, mais la plupart des races le possèdent.

De même les expériences bien connues de PICCININI et LOMBARDI ont mis ce fait en évidence. Ayant cultivé des bacilles du colon isolés de matières fécales de sujets oxaluriques, ils obtinrent avec ces souches une grande quantité d'acide oxalique. En contre partie ils firent absorber ces germes à des individus vérifiés non oxaluriques, et obtinrent l'oxalurie dans 50 % des cas.

Ces expériences réunies prouvent la formation d'acide oxalique dans les cultures et dans l'organisme, formation qui est sous la dépendance du colibacille.

Or, AUTENRIETH et WARREN ont montré qu'il s'agit là d'un corps très toxique et d'action rapide. Ils ont aussi montré son action sur le foie, sur la rate quand il est absorbé par le colon. Son passage dans le sang détermine une hypocalcémie, par fixation du calcium et formation d'oxalates. Il modifie la coagulation et pour certains augmenterait la glycémie. L'organe protecteur contre ce produit toxique est le foie qui le transforme et où on l'a retrouvé en grande quantité. Si par suite d'une insuffisance de la fonction hépatique, cette protection disparaît,

il sera éliminé par le rein. Ainsi l'oxalémie créerait comme l'ont soutenu FISCH, LEQUEU, CHABANIER un état urinaire qui facilite le développement du colibacille.

Les troubles constatés dans l'oxalémie ont été remarquablement étudiés par LOEPER. Ils consistent en des manifestations variées correspondant tout à fait à celles retrouvées dans la colibacillose. Il s'agit de sujets nerveux, présentant des migraines fréquentes, ressentant une asthénie marquée, avec dépression ou nervosité; souvent ils accusent des algies multiples. Constamment ce sont des hypotendus. Les troubles digestifs ne manquent pas : nausées, dyspepsie, diarrhée ou constipation, douleurs abdominales. Autant de symptômes que l'on constate chez les colibacillaires.

A côté de ces corps, de beaucoup les plus importants dûs aux agents de fermentation, on en a signalé de nombreux autres. C'est ainsi que PARRY a isolé des matières fécales un poison extrêmement violent : l'acide cyanhydrique; qu'on a trouvé de même de la formaldéhyde ainsi que des acides lactique, acétique, butyrique qui ne semblent pas avoir une action aussi générale, mais seulement une action locale, d'irritation de la muqueuse; ces corps étant d'ailleurs moins toxiques que les premiers décrits.

LES PRODUITS DES PUTRÉFACTIONS.

Ils ont été considérés pendant très longtemps comme la cause essentielle, sinon unique, de l'intoxication intestinale. METCHNIKOFF et ses élèves estimaient en effet que les phénols, indol et scatol en sont les seuls responsables. C'est encore à l'activité des bactéries intestinales sur les albumines et les peptones qu'est due leur formation.

Ce sont des corps d'une grande toxicité.

Le scatol dérive d'un acide aminé : le tryptophane, pour la plus grande part, et aussi de la transformation de l'indol dans l'intestin même.

Les phénols proviennent principalement de la tyrosine et une fois absorbés par la muqueuse intestinale, sont éliminés sans modification dans les urines. Pour J.-C. ROUX et GIEFFON leur taux d'élimination est un index des résorptions toxiques intestinales, au même titre que l'indoxylurie pour d'autres auteurs.

Beaucoup plus important est l'indol intestinal, auquel on tend depuis plusieurs années à donner une place prépondérante. On retrouve, comme pour les phénols et scatol, la même origine dans la désintégration des matières albuminoïdes par la flore intestinale. Il dérive du tryptophane. Quel est exactement le rôle joué par le colibacille dans sa production ? Il est assez difficile à préciser. Ce germe est sans aucun doute indoligène, puisque ce caractère est utilisé couramment pour son identification au laboratoire, mais il ne l'est que de façon inconstante. Ce pouvoir varie non seulement avec les différentes races mais aussi dans une même race avec les moments. C'est ainsi qu'une culture de bacille, du colon donnant de l'indol en grande quantité à un certain moment, n'en donnera plus au bout d'un temps variable et pourra récupérer ultérieurement cette faculté sans raison apparente. Pourquoi ces variations ? Ce n'est certes pas un des côtés les moins troublants de la microbiologie. Et ce caractère comme l'a montré LEGROUX, de l'institut Pasteur, est d'une variabilité extraordinaire. Toutefois il faut considérer le colibacille comme formateur d'indol dans la plupart des cas et une partie de ce corps formé dans l'intestin est sous sa dépendance, mais pas exclusivement.

Ce corps naît dans la portion du tube digestif ou l'élément microbien a une place prépondérante et joue un rôle primordial, par conséquent avant tout dans le cæcum et le colon ascendant, mais aussi dans la portion terminale du grêle.

Cependant il ne reconnaît pas seulement comme origine les matières albuminoïdes exogènes. Il se produit aussi aux dépens des sécrétions de la muqueuse cæcale, sécrétions sur lesquelles s'exercent les activités bactériennes, ce qui explique la présence constante d'indoxyle dans les urines.

Si une petite partie de ce corps se transforme en scatol dans l'intestin même, la presque totalité a un devenir différent. La résorption de l'indol au niveau de l'intestin se fait très facilement, favorisée comme l'ont montré de nombreuses expériences par l'absorption de liquides et par conséquent l'état d'hydratation des matières, ce qui explique que ce mécanisme soit maximum au niveau du cæcum et du colon ascendant dans lesquels les matières fécales ont une teneur élevée en eau. Au contraire au fur et à mesure de la progression du contenu intestinal, l'hydratation des matières diminuant progressivement, l'absorption suit la même courbe descendante et devient nulle dans les parties terminales de l'intestin.

De même, comme nous le verrons plus loin, il est un facteur que nous ne ferons que citer pour l'instant, mais dont le rôle est essentiel dans la résorption de l'indol : la vitesse du transit dont le ralentissement, causant une stase même légère, paraît l'élément dominant des intoxications intestinales.

Une fois absorbé, l'indol intestinal est complètement modifié au niveau du foie. Cet organe joue en effet un rôle primordial, dont la preuve expérimentale a été faite de façon formelle. L'indol subit là toute une série de transformations aboutissant à la formation d'indoxyle. D'abord oxydé, il est ensuite conjugué avec l'acide glycuronique pour donner des indoxylsulfates et des indoxylglyconates, éliminés sous cette forme dans les urines. Tout l'indol formé est absorbé et ainsi transformé en indoxyle par le foie car jamais le corps primitif n'a été retrouvé dans l'urine.

Du fait que l'indoxyle urinaire est le produit de transformation de l'indol intestinal, que d'après les recherches de Guy LAROCHE, GRIGAUT, POUMEAU-DELILLE, sa quantité est en rapports intimes avec celles de l'indol; du fait aussi que tout l'indoxyle proviendrait uniquement de l'indol intestinal, on a été amené à penser qu'il était le témoin des putréfactions et que par conséquent sa recherche dans les urines était le test qui permettrait de juger de leur intensité. De plus en plus cette théorie a trouvé des partisans et HEITZ-BOYER au dernier congrès de Châtel-Guyon lui a consacré une grande partie de son

rapport. Mais à cette conception certains ont opposé l'objection suivante : l'indol étant transformé par le foie, l'élimination de l'indoxyle serait plutôt le témoin du fonctionnement hépatique que celui des putréfactions intestinales. On a constaté en effet que ce test variait au même titre que les autres tests d'insuffisance hépatique et que ces variations disparaissaient sous l'influence de la thérapeutique hépatique.

Pour Guy LAROCHE et ses collaborateurs au contraire il ne peut être question de considérer une élimination excessive d'indoxyle comme étant sous la dépendance d'une insuffisance hépatique. D'après leurs recherches sur des hépatiques ou des ictériques, l'altération du système hépato-biliaire agirait plutôt sur l'indoxyle par son retentissement sur l'appareil digestif.

Il est assez difficile dans l'état actuel de la question de prendre nettement parti. Ces corps jouent sans aucun doute un grand rôle dans l'intoxication intestinale, mais on peut affirmer de façon certaine qu'ils ne sont pas les seuls responsables et que de plus en plus l'étude des produits de fermentation, l'étude de corps particuliers comme les amines, amène à modifier considérablement les conceptions que l'on avait jusqu'alors.

Dans ces dernières années des travaux ont montré que les produits de putréfaction se forment indépendamment des germes de putréfaction. Et que d'autre part des matières albuminoïdes en excès ne favorisent pas de façon extraordinaire leur activité. Il faut donc plutôt considérer les sulfo-éthers comme le terme normal de la destruction des albumines dans l'organisme et non comme témoin de putréfactions excessives. Leur nocivité est due surtout au niveau où ils prennent naissance. C'est ainsi que dans les stases importantes, leur formation au niveau du grêle, en contrecarrant les fermentations, est à la base de leur toxicité, et en ce qui nous intéresse, leur retentissement sur la fonction hépatique et principalement le rein explique le grand nombre de colibacilluries associées à ces états intestinaux et prouvent le rôle pathogénique de l'intoxication. Au même titre d'ailleurs, sont aussi dangereuses les putréfactions précoces rencontrées dans les très anciennes lésions du cæco-ascendant, les typhlatonies avec exo et péricolite.

LES AMINES.

Ces corps ont été étudiés par de nombreux auteurs tant français (A. GAUTHIER-A. BERTHELOT) qu'étrangers (GUGGENHEIM), qui ont bien mis en évidence leur origine, leurs propriétés chimiques ainsi que les manifestations qu'engendre leur introduction dans l'organisme. L'analogie est frappante entre les symptômes de cette intoxication expérimentale et ceux que l'on rencontre en clinique. Ce sont les Américains qui se sont surtout intéressés aux rapports existant entre ces toxiques et les troubles constatés chez les malades.

Armand GAUTHIER estimait que « leur production accompagnait toute fermentation anaérobie des matières albuminoïdes ». Par la suite, on arriva à cette conception que les phénomènes de putréfaction répondent à une désintégration des albumines à molécule complexe sous l'influence des bactéries aérobies et anaérobies. C'est alors qu'on étudia l'action des cultures mixtes puis des cultures pures sur des acides aminés déterminés, obtenus à l'état de pureté, et que put être établie la provenance de ces amines.

« Ce sont des substances azotées, plus ou moins basiques, des ammoniacques composées qui résultent de la substitution aux atomes d'hydrogène de l'ammoniaque de restes d'hydrocarbures monovalents cycliques ou acycliques, donnant ainsi des amines primaires, secondaires et tertiaires » (GUGGENHEIM).

Elles existent dans la nature, où elles ont été obtenues soit par synthèse, soit par décomposition.

Leur origine : Outre les amines que l'on met en évidence dans les produits de sécrétion de certaines glandes (le meilleur exemple de celles-ci est l'adrénaline dans la surrénale), ayant une origine naturelle, on doit reconnaître à leur formation deux processus différents : soit la désamination d'un acide aminé (celui-ci étant en quelque sorte rompu et divisé en amine et le reste de la molécule), soit la décarboxylation ou raccourcissement de la chaîne des atomes de carbone. Ce dernier mode étant le plus fréquent dans l'organisme, et souvent dû à des mi-

microorganismes, sans que l'on ait pu encore mettre en évidence si cette propriété était due à des ferments intracellulaires.

Le mécanisme peut alors être schématisé comme suit : les substances protéiques subissent au cours de la digestion l'action des ferments protéolytiques qui ont pour résultats de les décomposer et de les amener au stade d'acides mono- ou di-aminés. C'est sur ceux-ci que joue alors soit le processus de désamination, soit, plus souvent celui de la décarboxylation (quelquefois d'ailleurs les deux ensemble). Mais il a été montré que la formation des amines par décarboxylation des acides aminés nécessite un milieu acide; en milieu alcalin, il se forme des acides alcools. SASAKI, HIRAI, ARAI ont montré par exemple pour le colibacille, qu'à un Ph de 7,7 les produits de désintégration des protéiques obtenus étaient des acides alcools, alors qu'à un Ph acide, il se formait des amines. C'est ainsi qu'en ajoutant du lactose au milieu de culture, sa fermentation donnant une réaction acide, les phénomènes de décarboxylation prédominent et on obtient des amines.

Mais la mise en évidence de ces corps est souvent difficile car l'action bactérienne ne s'arrête pas là et se poursuit pour aboutir à leur destruction avec formation d'acide formique et d'acide carbonique. Il sera donc difficile de saisir le stade intermédiaire entre les acides aminés et leurs produits de désintégration.

La preuve de leur présence est encore difficile à établir du fait de leur résorption par la muqueuse intestinale, de leur combinaison à d'autres substances ou de leur oxydation qui en font des produits atoxiques. Aussi faudra-t-il rechercher leurs dérivés ou conjugués, inactifs, dans l'urine.

Mais que surviennent certains facteurs que nous étudierons plus loin tels que la stase intestinale ou un trouble fonctionnel des organes ayant pour mission d'opérer cette transformation de produits nocifs en produits atoxiques et nous verrons apparaître les signes d'intoxication.

Par conséquent sont élaborés dans l'intestin, sous l'influence de bactéries que l'on y rencontre normalement, des produits toxiques qui, pour une raison quelconque de mauvais fonc-

tionnement du système protecteur, peuvent être mis en liberté et causer des troubles importants.

De tous ces corps, le plus connu et le mieux étudié est l'histamine.

L'histamine ou Imidazolethylamine a été trouvée par DALE et BARGER dans l'ergot de seigle dont elle est un des éléments importants au point de vue pharmacodynamique.

Sa formation dans l'intestin est due à la décarboxylation en milieu acide de l'histidine. Cette décarboxylation étant produite par un grand nombre de microorganismes, tous Gram négatifs.

MALLAMBY et TWORT avaient isolé une bactérie Gram négatif du groupe des B. Coli capable de transformer l'histidine en histamine; au même moment, BERTHELOT et BERTRAND, de leur côté, en isolaient une voisine du pneumobacille de FRIEDLANDER donnant les mêmes résultats. Ils l'appelèrent B. Amino-philus.

Le colibacille opère aussi cette transformation, comme l'ont montré HANKE et KOESSLER. Il donne de l'histamine en milieu acide, s'il a à sa disposition une source d'azote; l'adjonction à un tel milieu de glucides ou polyalcools (la glycérine par exemple) en acidifiant le milieu permettra d'obtenir une grande quantité de ce corps. Ainsi avec un milieu nutritif additionné de 20 cc. de glycérine par litre d'eau, ils obtinrent, en 15 jours, une quantité d'histamine correspondant à 50 % de l'histidine fournie aux colibacilles.

D'autre part, en ajoutant au milieu nutritif de HANKE et KOESSLER de la leucine, de l'alanine, du glycocolle, le B. Coli se multiplie beaucoup plus et le rendement en histamine est très augmenté. Alors que, par contre, la cystine entrave la multiplication de ce même germe et empêche à peu près toute formation d'histamine. De même le tryptophane diminue cette production tout en favorisant le développement microbien.

L'histamine a été retrouvée au niveau de l'intestin. Elle a été mise en évidence dans la muqueuse du grêle par BARGER et DALE; dans le contenu de l'iléon par MUTCH; dans celui du colon par HOLMES et BERTHELOT, de l'appendice et du trans-

verse ainsi que du cæcum par MEANKINS et HARRINGTON. Mais d'après ces derniers auteurs, on ne peut la mettre en évidence dans les fèces. Comme l'indique BERTHELOT, il faut tenir compte de ce que les expériences n'ont pas été faites sur des malades ayant une accélération du transit, chez lesquels on n'avait pas recherché la présence d'aminolytiques vrais.

De toutes façons, il n'est pas douteux que cette amine existe dans l'intestin bien qu'elle soit difficile à retrouver. C'est au niveau du grêle qu'elle serait resorbée, d'après BUSSON et KIRSCHBAUM. Après son absorption, elle n'est pas éliminée telle quelle mais subit des transformations. Des nombreuses expériences faites, il semble que l'on puisse conclure qu'elle est transformée en acide imidazolacétique, qui n'est pas toxique.

Or, l'histamine est un produit extrêmement toxique. La mort rapide du cobaye en 3 à 5 minutes est obtenue par l'injection sous la peau de 0 gr. 0035 par kilog. de poids du corps. 0 mg 1 suffisent en injection intraveineuse. De même LESCHKE a montré que chez le lapin, des doses de l'ordre de 0 gr. 003 par kg. en intraveineuse ou de 0 gr. 015 en sous-cutanée causaient la mort de l'animal.

Chez l'homme, une injection sous-cutanée produit une vasodilatation avec abaissement de la tension artérielle. Des nausées surviennent pendant que s'établit une salivation abondante, phénomènes qui sont très diminués ou supprimés si on a injecté en même temps de l'adrénaline (SCHENCK).

Les propriétés pharmacodynamiques de l'histamine nous sont très bien connues. Elle est avant tout un vaso-dilatateur capillaire et un vaso-constricteur artériel (DALE et RICHARD), produisant chez le chien un abaissement de la tension artérielle, par suite de l'action capillaire, avec diminution très importante des pulsations : c'est le choc histaminique. Pour certains, cette dilatation capillaire serait active, pour d'autres passive et due à la stase veineuse (ABE).

De plus, lorsque l'histamine amène l'hypotension chez les animaux, l'observation du foie en survie a montré la fermeture de la veine hépatique avec vasodilatation des capillaires

de cet organe ainsi que de la stase. Certains expérimentateurs ont estimé que l'action de l'histamine est due à son action vasoconstrictive sur les veines, propriété qui a été vérifiée expérimentalement. Ce serait donc la stase veineuse qui se produirait en premier lieu, puis surviendrait la dilatation passive des capillaires et enfin l'hypotension.

Son action sur le parasympathique et sur les glandes de l'estomac et du pancréas est une action excitante. Cette propriété a été étudiée et utilisée comme moyen diagnostique de certaines affections gastriques (CARNOT-LIBERT-GRIMBERT-TERRIEN).

Une action particulièrement intéressante de ce corps a été mise en évidence; elle s'apparente beaucoup aux phénomènes d'anaphylaxie. Si après avoir fait quelques scarifications sur la peau, on frictionne cette région avec une solution d'histamine très peu concentrée (allant de 1 à 5 %), on obtient des lésions rappelant tout à fait celles de l'urticaire. Rapidement apparaissent des tuméfactions œdémateuses que l'adrénaline fait disparaître. De même, il a été signalé des urticaires généralisés après injection sous-cutanée d'histamine (SIEBERG). De nombreux travaux ont été faits et beaucoup d'auteurs estiment qu'au moment de la réaction anaphylactique une substance est mise en liberté, qui déclanche cette réaction; cette substance serait analogue à l'histamine si même ce n'est pas elle. Et on peut se demander s'il n'y a pas un rapport très étroit entre le choc histaminique et le choc anaphylactique, ce dernier étant dû à la libération de produits hépatiques ayant des effets semblables à ceux de l'histamine sur les vaisseaux sanguins extra-hépatiques.

Des expériences d'un très grand intérêt ont été faites sur des poumons de cobaye perfusés, ces cobayes ayant été sensibilisés. On avait choisi ces animaux parce que chez eux le choc « s'extériorise » par une contraction de toute la musculature lisse, la contraction violente des muscles bronchiques amenant la mort. Comme la mort est due à l'asphyxie, on a considéré le poumon comme étant l'organe du choc. Les pou-

mons de ces animaux sensibilisés étaient perfusés et le choc anaphylactique déclenché.

On a remarqué, à l'analyse du liquide de sortie, la présence d'une substance ayant les propriétés essentielles de l'histamine, c'est-à-dire :

provoquant la contraction d'un intestin en survie,
un abaissement de la T. A.

et sur laquelle joue l'action antagoniste de l'adrénaline, et cela à des dilutions qui concordent tout à fait avec celles qui sont nécessaires pour produire les mêmes effets avec cette base. Il s'agirait donc soit de cette amine, soit d'un corps très voisin au point de vue physiologique.

Le rapprochement de ces phénomènes différents (manifestations urticariennes d'une part et résultats obtenus avec la perfusion de poumons de cobaye) permettent de penser que l'éclosion du choc anaphylactique serait sous la dépendance de la formation d'histamine qui par sa libération dans l'organisme, en déclencherait les différentes manifestations.

La tyramine ou oxyphenyléthylamine fait partie du groupe des phénylalcorylamines dont le représentant le plus typique est l'adrénaline.

Elle a été étudiée pour la première fois par BRIEGER sous le nom de mydine. Elle a une origine protéique, étant obtenue par décarboxylation de la tyrosine. Cette opération chimique se fait sous l'influence d'un très grand nombre de microorganismes. C'est ainsi que BARGER et WALPOLE qui ont bien étudié son mode de formation, ont obtenu 0,3 % de tyramine par l'action des germes communs de la putréfaction. Avec le colibacille, ils ont eu (avec une grande quantité de germes : la suspension de 20 tubes de gélose), un rendement de 70 % en laissant en contact 40 jours. De même avec *B. Proteus vulgaris*, SASAKI a obtenu 6 gr. de tyramine, à partir de 10 gr. de tyrosine.

On a retrouvé ce corps au niveau de l'intestin (GUGGENHEIM, A. BERTHELOT). Il se formerait donc à ce niveau sous l'action de la flore intestinale. Cependant, le plus souvent, cette amine

est très difficile à mettre en évidence, car elle est résorbée assez rapidement et dès ce moment entrent en jeu des phénomènes d'oxydation qui la détruisent. Son passage dans l'urine n'aura lieu que si le foie ne joue plus son rôle destructeur. En effet, la tyramine est décomposée : une partie est transformée en acide oxyphénylacétique, comme l'ont montré EDWINS et LAIDLAW; c'est d'ailleurs la plus grande partie que l'on retrouve sous cette forme dans l'urine, puisqu'il a été prouvé que 40 % de la quantité de cette amine sont éliminés sous cette forme. C'est au niveau du foie que s'opère cette modification, car dans cet organe en survie, la tyramine introduite est presque entièrement transformée.

Le reste de l'amine qui n'a pas été attaqué est oxydé encore plus profondément. Ce qui explique qu'on ne retrouve pas une quantité, même infime, du corps initial dans l'urine.

Ses propriétés pharmacodynamiques ont été mises au point par DALE et DIXON. Elle a les propriétés des phényl alcoylamines, c'est-à-dire celles de l'adrénaline, mais beaucoup moins marquées.

La tyramine a une action hypertensive, par augmentation de l'amplitude des battements cardiaques. Cependant, cette action est 25 fois moindre que celle de l'adrénaline.

Elle agit sur les filets excitateurs du sympathique beaucoup plus que sur les inhibiteurs; elle a de plus un effet exciteur des centres inhibiteurs médullaires.

Son ingestion provoque chez l'homme des troubles qui sont intéressants à considérer : l'ingestion de 0 gr. 01 de tyramine est en effet suivie d'une élévation de la T. A., s'accompagnant de rougeur de la face, la respiration devient plus profonde, les battements cardiaques plus accentués en même temps que la diurèse s'installe (DALE et DIXON).

Elle a enfin une influence indiscutable sur le métabolisme par suite de l'augmentation des combustions périphériques. C'est ainsi que chez les chiens auxquels on a enlevé le corps thyroïde, elle provoque une augmentation du métabolisme de l'azote. De même, chez le hérisson hibernant, l'injection de tyramine réveille l'animal en peu de temps. Cette action de la

tyramine s'apparente de très près à celle des extraits thyroïdiens.

La tryptamine ou indoléthylamine est aussi un produit du métabolisme bactérien, qui joue un grand rôle dans l'intoxication, bien qu'elle soit beaucoup moins toxique que les corps que nous avons vus jusqu'à présent. Elle provient de la désintégration du tryptophane. Diverses bactéries peuvent la donner. GRIMMER et WIEMMANN ont obtenu sa formation avec le *B. Mesentericus*, dans un milieu avec caséine. De même on a pu l'obtenir avec certaines bactéries acidaminolytiques.

Elle est décomposée dans l'organisme et donne de l'indoléthylalcool, puis de l'acide indolacétique (EWINS et LAIDLAW). Celui-ci en se combinant au glyocolle donne de l'acide indolaciturique. Cet acide indolacétique a été retrouvé par HERTER dans les cultures microbiennes et dans les urines.

C'est un corps beaucoup moins toxique que ceux que nous avons déjà vus. En effet, Jo Go a montré qu'il amène la mort d'une souris à la dose de 0 gr. 13 par kg. par voie intraveineuse. Le chien supporte sans présenter aucun trouble une dose de 0 gr. 50 en ingestion. Une dose supérieure amène des vomissements.

Chez le lapin, une injection sous-cutanée de 0 gr. 010 cause des vomissements, en même temps qu'une accélération des battements cardiaques.

Une dose de 0,010 en intraveineuse, provoque des contractions spasmodiques avec tremblements, alors qu'après injection de petites doses en sous cutanées ou en intraveineuses, on note une hyperglycémie.

Chez le chat, la dose de 0 gr. 020 met en évidence l'action convulsivante, due à une excitation du système nerveux central.

La méthylamine est une alcoylamine dont l'origine n'est pas encore établie de façon absolument sûre. D'après les recherches faites, il semble qu'elle soit un produit de désintégration du glyocolle. Cependant, l'action des bactéries de la putréfaction sur cet acide aminé n'est pas prouvé de façon formelle.

Elle a été retrouvée par HASEBROCK avec l'ammoniaque parmi les produits rencontrés dans la putréfaction anaérobie de

la choline. De même, elle se produit en quantité peu importante par une violente dissociation électrolytique des albumines ou de leurs constituants.

Un autre corps de la même série qui semble jouer un rôle, peut-être moins important, parmi les produits de désintégration des albumines, c'est l'isoamylamine. Elle se forme aux dépens de la leucine, par l'action de microorganismes en milieu acide. Elle a été isolée dans l'urine de certains malades par BAINS. Sa formation semble être due à des processus secondaires.

La méthylamine et l'isoamylamine sont modifiées dans l'organisme. L'azote libéré, donnant de l'ammoniaque, le radical alcoolique donne l'acide correspondant. Ce sont donc des produits intermédiaires, rapidement transformés.

Leur propriété pharmacodynamique essentielle est celle de tous les alcoylamines (celle de l'isoamylamine étant 10 fois plus faible que celle de la tyramine) : leur action sur les centres nerveux se traduisant par des effets narcotiques et des phénomènes paralytiques.

3) Les moyens de défense de l'organisme contre les produits toxiques à l'état normal.

Pour lutter contre cette accumulation de corps toxiques, l'organisme possède des moyens de protection ayant pour but de les rendre atoxiques et de les éliminer sous cette forme ou bien de les fixer au niveau d'un organe : le foie.

Une altération ou une carence même passagère de l'une ou de plusieurs de ces fonctions permettra l'établissement d'une toxémie qui est à l'origine de beaucoup de colibacilluries. De même toute cause de résorption en grande quantité de produits toxiques soumettra ces différents organes à un surcroît de travail : leur hyperfonctionnement aura des résultats identiques à ceux de leur déficience.

Le premier barrage que rencontreront les toxiques formés dans le cæcum est au niveau de leur élaboration même : le colon. Celui-ci est un organe d'élimination puissant comme l'a

montré SANARELLI. Par lui l'organisme se débarrasse de tout ce qui pourrait lui être nuisible : germes, poisons aussi bien exogènes qu'endogènes. Il est fortement pourvu pour remplir ce rôle. La muqueuse intestinale est la première à réagir contre l'intoxication. Elle détruit en premier lieu les toxines. De plus elle réagit aux variations de l'équilibre acido-basique par une réaction opposée à celle qui a pris naissance : à une augmentation de l'acidité ou de l'alcalinité elle répondra par une réaction alcalinisante ou acidifiante. Le colon, d'autre part, s'opposera à cette attaque toxique pour la limiter. C'est ainsi que la première tentative d'élimination consistera en une diarrhée, réalisant la chasse de ces produits et une tentative de libération de l'intestin.

Nous sommes donc toujours obligés de revenir sur cette action physiologique particulière du colon : la défense de l'organisme; rôle complexe dans son mécanisme mais rôle d'une ampleur extraordinaire, qui le fait s'opposer énergiquement aux traversées microbiennes au lieu de se laisser envahir.

Si sous certaines influences favorisantes, lorsque certaines conditions que nous verrons plus loin sont réalisées, ces corps pénètrent dans l'organisme, ils se heurteront tout aussitôt à d'autres organes s'opposant à leur action dangereuse. Le foie est le principal d'entre eux. Sa fonction antitoxique est essentielle et a été mise en évidence par de nombreuses expérimentations. Il a deux moyens pour réaliser ce but : soit modifier les produits formés et les éliminer sous la forme de nouvelles substances qui, cette fois, ne sont plus dangereuses, soit les fixer. La glande hépatique peut fixer une grande quantité de toxiques. L'injection de ces corps dans la veine porte a permis de les retrouver en abondance au niveau du parenchyme. La transformation s'opère à ce même niveau par conjugaison du produit à éliminer avec un radical acide : sulfurique ou glycyronique par exemple, donnant une combinaison atoxique éliminée sous cette forme et par conséquent, incapable de causer le moindre dommage.

Il faut associer à cette action hépatique propre, celle de la

bile qui a aussi un rôle de défense important en éliminant les corps que le foie n'aura pu arrêter ou transformer.

A côté de ces organes de détoxication proprement dite il reste encore à envisager l'action d'organes dont le rôle est aussi utile bien qu'ils agissent de manière différente : ceux chargés de l'excrétion, le rein en particulier. Nous en étudierons d'ailleurs le mécanisme lorsque nous nous occuperons des troubles dont il est le siège. Mais nous devons dire dès maintenant que ces organes d'élimination : peau, rein et autres ont une participation active au mécanisme de détoxication, étant souvent appelés à compenser l'insuffisance des barrages que nous venons de voir.

4) Les causes de l'intoxication.

Alors que normalement les puissants moyens de défense de l'organisme lui permettent de résister à l'intoxication certains facteurs favorisent la résorption de ces produits toxiques, résorption dont le résultat est la toxémie. Ce sont avant tout des facteurs locaux au niveau de l'intestin, tels que la formation en quantité anormale de toxiques, l'hydratation des matières, la stase et la rétention; et aussi un facteur général : l'insuffisance des fonctions de détoxication, aboutissant à l'élimination par le rein de corps éminemment toxiques qui créeront à son niveau des lésions favorisant la pullulation du colibacille.

SURPRODUCTION DE CORPS TOXIQUES.

La première cause de l'établissement de l'intoxication à laquelle on pense de suite est évidemment la surproduction des corps toxiques. Il est bien certain qu'elle joue un grand rôle pathogénique, bien que n'étant cependant pas le facteur suffisant.

Ses causes sont nombreuses. Mais elles ont toutes à la base un déséquilibre intestinal, qu'il s'agisse de modifications chimiques du contenu, où d'un déséquilibre des flores bactériennes intestinales qui commandent cette formation en excès.

Il serait vain de vouloir les dissocier; ils dépendent étroitement l'un de l'autre, s'intriquant, soit que la dissynergie des deux flores amène des troubles de la constitution chimique du milieu, soit qu'au contraire celle-ci soit sous la dépendance de ces derniers. De toutes façons, il en résulte de grandes perturbations de la digestion caecale.

Ce déséquilibre bactériologique peut être aussi sous la dépendance de modifications du milieu intestinal, en créant un état nouveau qui permette à une flore de se développer de façon élective aux dépens de l'autre. Un trouble de l'épuration colique provoqué par un dysfonctionnement du complexe aérobie-anaérobie, pose des conditions de vie nouvelles pour certaines espèces, qui leurs permettront une activité et une multiplication prédominante par rapport aux autres. De même, des réactions de la muqueuse (une sécrétion dûe à l'irritation) sont cause d'un développement extraordinaire de la flore protéolytique : ce qui se manifeste par la multiplication des éléments microbiens et aussi par l'augmentation des produits de son activité destructrice de la matière albuminoïde qui sont les toxiques que nous avons déjà étudiés.

Ce déséquilibre peut reconnaître une cause plus banale : c'est un apport considérable soit d'hydrates de carbone, soit de substances protéiques à la suite d'une ingestion trop importante de ces corps, pour une raison quelconque. Il en résulte une rupture du jeu habituel de la digestion caecale par prédominance de la flore en cause qui doit s'attaquer à l'excès alimentaire. Cette prolifération de l'une ou l'autre des deux flores devient exclusive et détruit ainsi l'harmonie des destructions chimiques qui existait auparavant. Le terme ultime est identique, et nous aurons toujours une production exagérée de corps toxiques.

Il en est de même pour les anomalies du transit, si fréquemment retrouvées qui ont aussi une part importante dans ce mécanisme : il n'est pas douteux qu'un transit iléal ou caecal accéléré rompt l'équilibre intestinal. La stase caecale ayant comme conséquence l'apparition de putréfactions précoces alcalinisera un milieu qui est habituellement acide. De même, le reflux des matières dans le grêle déterminera aussi une rup-

ture de cet équilibre, se traduisant par une multiplication de l'une des flores bactériennes et par conséquent par une élaboration exagérée de corps toxiques.

La pullulation et surtout la dyssynergie de la flore microbienne est à la base de la surproduction des produits toxiques : elle agit, non seulement par elle même en créant un état infectieux associé, mais aussi par une recrudescence de son activité biochimique. Il ne faut pas oublier non plus certaines propriétés de ces germes. C'est ainsi que le colibacille peut être considéré comme gros producteur d'indol. Par conséquent les circonstances favorables à la manifestation de cette propriété amèneront une production très augmentée de ce produit. Nous avons vu aussi le rôle de cette bactérie dans la production d'autres corps, les amines en particulier. Là encore, une viciation du milieu intestinal, une prolifération abondante du coli aura pour conséquence une surproduction de produits toxiques. D'autre part VINCENT a mis en évidence une toxine colibacillaire neurotrope et une entérotrope, toxines facilement absorbables. Il est vraisemblable que cette dernière produite en grande quantité, sous les influences énoncées plus haut, altère les défenses intestinales et crée des conditions propices à la résorption.

De même le déséquilibre du chimisme intestinal a lui aussi comme conséquence la perturbation de l'équilibre bactériologique. Nous l'avons déjà dit, les rapports entre eux sont intimes; une acidité cæcale exagérée donnera naissance à des produits toxiques en abondance par l'intermédiaire des saprophytes.

Une des causes les plus importantes est dans les perturbations réalisées par les insuffisances digestives. Des éléments nutritifs n'ayant pas subi une mastication complète, ayant échappé à l'action des ferments digestifs par suite d'hypochlorhydrie ou d'une insuffisance pancréatique ou entérique, ne parviendront pas au colon dans leurs conditions chimiques habituelles. C'est par conséquent l'intestin qui aura la charge de remplacer l'action digestive supérieure. Sa flore microbienne devra terminer la digestion. Suivant les substances en cause ce sera la flore saccharolytique qui supplantera la flore amylolytique ou inversement; il y aura exagération des processus de putréfaction ou

de fermentation. Que ce soit une acidité trop importante ou une alcalinité exagérée qui domine, le résultat final sera le même : élaboration de produits toxiques en abondance.

Il sera donc important de déceler les insuffisances digestives par tous les moyens qui sont à notre disposition : clinique, examen chimique du suc gastrique, tubage duodénal, analyse coprologique. Leur diagnostic, bien qu'étant d'un intérêt précieux, ne sera pas toujours facile car il est rare de se trouver en présence de grandes insuffisances. Le plus souvent, en effet, on ne rencontre que des troubles légers qui, bien que difficilement saisissables, n'en ont pas moins un retentissement fâcheux sur la digestion cœcale :

HYDRATATION DES MATIÈRES.

Le rôle de l'hydratation des matières comme facteur favorisant la résorption a été signalé par ANTOINE. C'est le colon qui absorbe la plus grande proportion d'eau. Par conséquent plus les selles en contiendront, plus la résorption des toxiques sera facilitée, surtout la résorption des corps les plus hydrosolubles (acide oxalique, acétone, acide formique, toxamines). GUY LAROCHE et POUMEAU DELILLE ont d'ailleurs montré pour l'indol que la résorption dépend de la quantité d'eau ingérée, du coefficient d'hydratation du contenu colique avec lesquels elle est en rapports très étroits et constants.

Or dans la partie initiale du gros intestin, les selles contiennent une grande quantité d'eau qu'elles perdront au fur et à mesure du cheminement dans le reste du colon. Leur absorption en est donc facilitée d'autant.

Cliniquement ces résultats se manifestent de façon éclatante. Combien de malades ne se ressentent de leur état intestinal que lorsqu'ils présentent des diarrhées, alors que la constipation ne les gêne nullement. Que de fois constate-t-on des colibacilluries à la suite de ces mêmes épisodes, qu'ils se produisent spontanément ou qu'ils aient été provoqués. Nous arrivons alors à l'influence manifeste de l'hydratation intestinale causée par divers agents thérapeutiques sur la colibacilliose uri-

naire d'origine intestinale. Comme l'ont encore signalé MOURIQUAND et Mademoiselle SCHOEN au Congrès de Chatel Guyon, l'administration de purgatifs violents, par l'hydratation excessive qu'ils occasionnent, va toujours de pair avec l'élimination des colibacilles dans les urines. Dans le même sens agissent les laxatifs irritants, les irrigations intempestives de l'intestin. Il y a là par conséquent un facteur de grande importance pour la résorption toxique, qui est démontré de façon certaine par l'observation clinique courante.

D'autres auteurs ont envisagé en outre la perméabilité de la muqueuse cæco-colique. Guy LAROCHE pense que les moyens de défense naturelle de la barrière intestinale sont amoindris par certaines influences pathologiques; ou qu'il se produit des érosions de la muqueuse, érosions créant une solution de continuité, dûes à une exaltation de la flore microbienne, à des parasites, à une inflammation, ou à des germes virulents anormaux, peut être à des troubles circulatoires.

LE ROLE DE LA STASE.

Si les faits que nous venons de voir sont des causes favorisantes de l'intoxication, qu'il ne faut pas négliger, celle-ci est cependant dominée par un élément que l'on retrouve toujours, qui est la clé de voûte de cet état pathologique : la stase, la rétention. Les colibacilluries sont très fréquentes chez les stasiques, comme le remarquent chaque jour les cliniciens; de même les signes cliniques d'intoxication, ce qui montre bien les relations intimes entre ces deux manifestations. Ce rôle de la stase peut s'expliquer très simplement par le fait qu'elle permet aux substances toxiques de séjourner beaucoup plus longtemps que normalement dans l'intestin. Leur contact prolongé avec la paroi permet leur résorption. Ces corps qui chez un sujet normal restent inoffensifs parce qu'éliminés dans des délais normaux, deviennent alors très dangereux dès que survient une cause de prolongation de ce séjour dans l'intestin. La stase domine donc l'intoxication au premier chef.

Le cæcum est le point de départ des toxémies. On sait le

rôle primordial que joue cette partie de l'intestin en physiologie digestive. La flore microbienne a pour mission de rétablir l'équilibre acido-basique du milieu. Son jeu y est au maximum ainsi que les variations de ses éléments. On comprend donc quelles perturbations dans la digestion et dans cet équilibre indispensable amèneront les rétentions, causant par exemple des putréfactions précoces alcalines là où le milieu doit être acide. L'élimination ne pouvant se faire selon le jeu normal, on conçoit sans peine le rôle favorable à la résorption de ces encombrements transitoires ou fixés auxquels vient s'ajouter l'élément colitique pour aggraver la rétention.

Mais à côté du cæco colon, l'intestin grêle y prend aussi une part active. Les phénomènes de résorption sont à leur maximum dans cette partie du tube digestif. Ils sont de beaucoup supérieurs à ceux du colon; aussi les produits toxiques refoulés dans l'iléon rencontreront ils des conditions on ne peut plus favorables à leur absorption. On tend de plus en plus d'ailleurs à faire intervenir cette action du grêle, aussi bien dans la résorption toxique que microbienne. C'est ce qui fait dire à nombre d'auteurs que la libre évacuation de l'angle iléo cæcal est à la base d'un bon fonctionnement intestinal.

Mais à la stase s'ajoutent rapidement des phénomènes d'inflammation colitique qui augmentent les troubles déjà existants. Que ce soit la stase iléale, la stase cæco ascendante, ou la stase au cours de dolichocolon nous retrouverons toujours associés plus ou moins rapidement, plus ou moins complètement ces deux éléments : troubles anatomiques et réaction de la muqueuse.

Des réactions fonctionnelles sont souvent à l'origine des rétentions; c'est ainsi que les spasmes plus ou moins étendus, l'antiperistaltisme sont l'apanage des processus colitiques peu intenses alors que dans les formes graves, on rencontrera des œdèmes au niveau de la muqueuse intestinale et des lésions plus ou moins importantes d'infiltration pariétale, amenant des phases de pseudo occlusion de plus ou moins grande durée, éminemment favorables à une intoxication :

Mais fréquemment, il existe des lésions organiques. La péri-colite s'étant développée, c'est alors qu'apparaissent des adhé-

rences, des brides, des coudures non réductibles; des rétractions, des dilatations. Le résultat de ces diverses lésions est d'établir chaque fois une sténose sur le trajet intestinal et de gêner le transit.

Ainsi quelle que soit la cause de la rétention, spasme ou déformation, celle-ci se traduit toujours par un cheminement très ralenti des matières à travers le colon, permettant ainsi aux processus microbiens de se développer dans toute leur ampleur, de libérer des corps toxiques en abondance et de donner à ceux-ci le temps nécessaire à leur absorption.

La stase iléale siège au niveau de la terminaison de l'intestin grêle; elle influera donc sur le fonctionnement cæcal; en réalité elle est mixte car elle englobe ces deux organes. Etant donnée la grande facilité de résorption de la muqueuse à ce niveau elle est cause d'intoxications sévères, rapides, bien que peu souvent constatées. La stase iléale vraie en effet, révélée par la persistance de bouillie barytée au niveau de la portion terminale du grêle, après la septième heure, coïncidant avec une évacuation gastrique non retardée ne se constate pas fréquemment.

On la voit souvent dans les appendicites chroniques. Elle peut être soit fonctionnelle, soit organique. Fonctionnelle, elle est due à un spasme. On sait combien le spasme se rencontre fréquemment dans l'appendicite chronique. Siégeant habituellement sur l'œsophage, sur le pylore, sur le duodénum, il peut aussi se manifester au niveau de la terminaison iléale. Elle peut aussi résulter d'un dysfonctionnement de la valvule de Bauhin, dont il est difficile de préciser la cause : réaction inflammatoire à ce niveau ayant modifié la structure anatomique, ou bien perturbations de l'équilibre neuro-végétatif, cause des troubles de fonctionnement du sphincter.

Mais d'autre part, l'origine organique n'est pas exceptionnelle bien que peu fréquente; c'est la forme adhésive qui a été individualisée sous le nom de « bride de Lane ».

Quelle que soit son origine, il n'est pas douteux que la part qu'elle prend dans la constitution de la toxémie est importante. Elle est en effet un facteur essentiel d'intoxication et cela pour plusieurs raisons : elle entraîne la participation du grêle à la

rétention, elle amène des perturbations chimiques importantes; la flore habituelle saccharolytique cède le pas à une flore opposée protéolytique. L'acidité normale disparaît et la réaction qui lui est substituée est absolument opposée : alcaline. Tous ces faits traduisent l'importance au point de vue physio-pathologique de la stase iléale vraie.

Beaucoup plus fréquente est la stase cæco-ascendante. FAROY et BAUMANN ont bien individualisé les deux formes sous lesquelles on les rencontre : la typhlocolite et la typhlatonie; cette dernière constituant l'aboutissant normal de la première. La typhlocolite est une folliculite englobant plus ou moins le colon droit, présentant tous les degrés de l'inflammation au point de vue anatomopathologique. Elle se manifeste par des poussées auxquelles correspondent le plus souvent des diarrhées, des débâcles entre lesquelles s'installent des alternatives de diarrhée et de constipation. Peu à peu, la constipation prend nettement le pas avec cependant des interruptions diarrhéiques. Le contenu cæcal, d'abord hyperacide tend à être plus ou moins neutralisé par l'alcalinité des processus de fermentation.

La typhlatonie constitue l'évolution courante des typhlocolites. Entre ces deux états bien différenciés existe toute une succession d'états intermédiaires pendant lesquels s'organisent les lésions de sclérose au niveau du caeco colon et s'installe peu à peu la stase. A cette étape, l'intestin présente une diminution considérable de toutes ses fonctions naturelles. La rétention et la stase se manifestent dans toute leur ampleur. Celles-ci jointes aux réactions sécrétoires dûes aux processus colitiques sont cause d'un développement extraordinaire des putréfactions avec augmentation considérable de la flore microbienne. Il se fait une surproduction de produits toxiques sous cette influence, par suite du temps dévolu à ces réactions. L'absorption s'effectue alors peu à peu, progressivement, amoindrissant les réactions défensives des organes chargés de ce travail, retentissant particulièrement sur le foie dont la fonction antitoxique est altérée. Altération traduisant en premier lieu un hyperfonctionnement devant la surcharge des produits à détruire, auquel succède peu à peu l'insuffisance, quand l'organe est sub-

mergé, comme le révèlent l'hypoazotémie, l'urobilinurie ainsi que l'élimination de sels biliaires dans l'urine.

Favorisant cette résorption, surviennent de façon discontinue les débâcles intestinales qui créent la dilution des matières dont ANTOINE a montré l'importance.

De même il ne faut pas négliger le rôle d'une participation de l'iléon, par insuffisance de la valvule de Bauhin, permettant le reflux des produits cæcaux, dont nous avons vu le rôle précédemment.

En même temps qu'évolue la typhlatoxie, survient la péri-colite. Elle peut s'installer à tout moment, la devancer même. De toute façon elle ne fait qu'augmenter les phénomènes de toxémie en créant la sténose. De plus elle cause de petites occlusions qui facilitent la résorption toxique.

Les pérityphlites et exocolites droites, terme ultime des lésions graves du cæco-colon favorisent au maximum la pénétration de tous les corps nocifs dans l'organisme en créant une stase stercorale définitive, stase dont la cause réside essentiellement dans la déchéance considérable de l'intestin et dans les processus de sténose qui se sont développés. Toutes les malformations se rencontrent en effet, tant au niveau de la région iléo-cæcale qu'au niveau de l'angle droit. La stase idéale, les coudures, les ptoses, les allongements sont ici au maximum, permanents et irréductibles.

Elles se traduisent par de petites crises occlusives. Le malade, quelques jours sans selles, présente une débâcle diarrhéique, ces phénomènes se répétant quelques jours plus tard. Là se trouvent donc réalisées de façon complète les conditions de la résorption maxima :

- surproduction de produits toxiques;
- hydratation excessive des matières au moment des épisodes diarrhéiques;
- rétention pendant la période de constipation;
- stase iléale permanente avec introduction de produits toxiques dans le grêle.

Et il est facile d'admettre que si dans une atteinte si profonde de la région cæco ascendante, l'essaimage microbien a

de grandes raisons d'être, par suite de l'absence complète de réaction de la part des organes dépassés dans leur rôle, il n'en est pas moins vrai que l'intoxication se réalise aussi facilement et combine son action à celle de la migration bactérienne. La colibacillurie reconnaît comme pathogénie autant l'infection que l'auto-intoxication.

Le dolichocolon intervient aussi comme facteur de stase. L'angle gauche n'a plus sa perméabilité. Mais, surtout, survient une colite qui entraîne une stase cœcale se traduisant rapidement par des signes d'intoxication. Il arrive aussi que s'installe une typhlatonie secondaire avec stase, souvent iléale, typhlatonie due à l'obstacle que rencontre l'évacuation au niveau du dolichocolon : le cæco colon se dilate sous l'influence d'un facteur mécanique.

On voit donc l'importance de la stase quelle qu'elle soit : stase iléale, stase cæco-ascendante, due aux spasmes ou à des lésions organiques (dont le dolichocolon), intervenant par suite du séjour prolongé des matières et par les différents mécanismes que nous avons vus (sans oublier l'importance des phénomènes colitiques), par les perturbations physiques et chimiques qu'ils engendrent tant dans la production des toxiques que dans leur absorption.

Mais un autre facteur permet l'établissement de la toxémie : la défaillance des organes protecteurs dont l'activité est fortement perturbée. Alors qu'en effet, à l'état normal les corps toxiques rencontrent sur leur chemin différents barrages dont le rôle est pleinement efficace, chez les sujets qui nous occupent, nous assistons à une impuissance de ces mêmes organes à remplir complètement leur fonction. Ils luttent d'abord contre l'invasion toxique en augmentant considérablement leur activité; mais peu à peu celle-ci diminue progressivement devant les apports considérables auxquels ils sont soumis; c'est alors que succède la phase d'hypofonctionnement par surcharge. Les produits qui normalement étaient détruits et éliminés sous une forme non toxique, dépassant de beaucoup la capacité fonctionnelle des organes protecteurs, traverseront l'organisme sous leur forme primitive de corps éminemment toxiques.

Ce sont ces troubles des fonctions de détoxication que nous allons envisager maintenant.

Tous les organes de détoxication sont atteints : foie, bile, glandes endocrines, peau, rein et autres; mais deux d'entre eux sont essentiels : le foie et le rein. La glande hépatique réagit à chaque décharge toxique dans la circulation porte. Elle joue son rôle de fixation et de destruction à leur égard, ce qui se traduit à chaque poussée colitique, à chaque invasion toxique par des manifestations témoignant de cette lutte, lutte démontrée par les signes d'hyperhépatie et d'hypercholie. L'hyperhépatie est décelée par la congestion très marquée et indolore du foie, coïncidant avec chaque poussée de résorption, disparaissant dès que l'état intestinal s'est modifié dans un sens favorable, s'accompagnant parfois surtout dans les typhlites au début de leur évolution, de subictère, de nausées, de vomissements bilieux. L'hypercholie est révélée par les diarrhées bilieuses.

Peu à peu, au fur et à mesure que les décharges toxiques se répètent, deviennent plus intenses, tendant à devenir continues, survient l'insuffisance de l'organe, au maximum chez les vieux stasiques. Le barrage s'affaiblit progressivement, la défense se fait de moins en moins efficace. Alors apparaissent les signes hypohépatie : glycosurie alimentaire, hypoazotémie, urobilinurie, présence de sels biliaires dans les urines. Surviennent aussi des signes d'hypertension portale : hémorroïdes, splénomégalie; parfois, mais rarement, des hémorragies digestives. En même temps se manifeste l'insuffisance de la chasse biliaire : les matières décolorées traduisant l'hypochole.

Les organes régulateurs comme les glandes endocrines ont eux aussi un fonctionnement profondément troublé, comme l'ont montré MM. CHIRAY, LARDENNOIS et BAUMANN. Les émonctoires doivent suppléer à la défaillance de l'élimination intestinale pour empêcher les corps toxiques d'envahir l'organisme : les dermatoses diverses témoignent de la part que prend la peau à ce travail. Mais beaucoup plus importante est l'action du rein que nous étudierons lors de l'élimination ou

nous verrons les résultats de l'action des corps toxiques sur cet organe.

5) Les réactions anaphylactiques.

Il faut aussi tenir compte, en plus de ces conditions nécessaires de la toxémie, de certains phénomènes d'un ordre particulier tout différents au point de vue mécanisme, mais néanmoins en corrélation assez étroite avec elles. Les réactions anaphylactiques d'origine intestinale sont en effet d'une grande importance en pathologie digestive, importance qui a été mise en valeur dans ces dernières années par les travaux de nombreux auteurs français et étrangers. On est arrivé ainsi à élucider certains points jusqu'alors obscurs de leur pathogénie et de leurs conséquences, qui ont permis de comprendre beaucoup de phénomènes inexpliqués.

Ces manifestations anaphylactiques se présentent sous des modalités variées, suivant leur intensité, leur traduction clinique. Ce sont tantôt des troubles au niveau de la peau, banals dans leur extériorisation : les urticaires, le prurit, parfois des œdèmes ; tantôt des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées abondantes, et en même temps, œdèmes plus ou moins étendus.

Quels qu'en soient les signes cliniques, nous devons signaler dès maintenant un point intéressant : le retentissement de ces manifestations anaphylactiques sur le colon que nous étudierons un peu plus loin.

Nous trouverons à leur origine une cause toxique : les produits élaborés dans l'intestin. Et fréquemment leur action nocive pourra se manifester à la suite de troubles de l'épuration colique, d'une épuration incomplète. D'autre part il n'est pas douteux que la participation de l'intestin grêle les favorise au plus haut point, ce qui explique leur début brutal. C'est dans ce sens qu'agiront toutes les causes facilitant le contact entre les produits toxiques et la muqueuse iléale, que ce soit une prolongation du séjour des matières dans la terminaison

du grêle dûe à un ralentissement du transit, ou un refoulement des toxiques du cæcum dans l'anse iléale. Dans ces deux cas l'absorption peut jouer au maximum; les phénomènes anaphylactiques sont d'autant plus brutaux et intenses.

Il a été distingué deux variétés d'anaphylaxie digestive. La première répond à une anaphylaxie vraie, présentant le développement habituel :

la sensibilisation à un antigène avec une période d'incubation plus ou moins longue;

la cause déclanchante (autrement dit l'introduction dans l'organisme de cet antigène auquel l'individu est sensibilisé), amenant

les manifestations anaphylactiques.

Ce sont les intoxications alimentaires qui réalisent ce tableau. Non seulement l'intoxication par ingestion d'aliments altérés, mais souvent aussi sans qu'intervienne une altération quelconque des produits ingérés.

Dans le premier cas, l'intoxication réalise la sensibilisation par une ingestion massive de corps toxiques. Mais il n'est pas rare d'avoir une sensibilisation indépendante de la qualité des produits ingérés. Elle peut être obtenue par la consommation en grande quantité d'un aliment quelconque. Les susceptibilités individuelles envers les œufs, les fraises par exemple, sont couramment constatées.

Il est logique de penser aussi que cette sensibilisation peut se produire petit à petit par l'absorption par le colon de toxiques endogènes, aussi bien les toxiques provenant de la désintégration des éléments albuminoïdes et hydrocarbonés que les toxines microbiennes. Le colon ne les neutralisant pas, ils sont constamment absorbés au fur et à mesure de leur production.

Dans d'autres cas il n'y a pas de sensibilisation antérieure, les manifestations anaphylactiques survenant brusquement. Ce sont ces malades qui sous l'influence de changement de température, sous l'influence d'une cause générale comme la fatigue, présentent des troubles sans qu'une sensibilisation ait eu à intervenir.

La deuxième variété de phénomènes anaphylactiques comprend les intolérances digestives à type anaphylaxie de GUTMANN, ce que les auteurs américains appellent l'allergie alimentaire. Ils sont sous la dépendance exclusive de la production de corps toxiques que ce soit par suite de perturbations de la digestion alimentaire au cours de la traversée digestive, ou plutôt d'un dysfonctionnement de la digestion bactérienne au niveau du cæcum se traduisant par un bouleversement des deux flores intestinales, avec prédominance de l'une d'elles, condition éminemment favorable, nous l'avons vu, à une surproduction de produits toxiques.

La première de ces causes est en quelque sorte d'ordre uniquement toxique : elle est le résultat d'insuffisances digestives. Au cours de la digestion normale, il arrive dans le cæcum et dans la terminaison iléale des produits qui ont subi l'action de nombreux ferments. C'est sous leur forme dégradée qu'ils subissent la digestion ultime du colon. Mais les insuffisances digestives ne permettant pas l'attaque complète des ferments, ce sont des produits non désintégrés, incomplètement hydrolysés qui aboutissent au cæcum : des albumoses, des peptones, des corps réalisant des séries de chocs protéiques se manifestant par la diarrhée et qui ont un grand retentissement sur les fonctions de la muqueuse.

La seconde de ces causes est d'ordre bactériologique : c'est le déséquilibre de la flore intestinale. Celui-ci, ainsi que cela se rencontre dans les colites légères, aboutira à un résultat identique : l'altération fonctionnelle de la muqueuse intestinale. La synergie habituelle des flores étant rompue, il y aura prédominance de l'une sur l'autre, entraînant la formation en grande quantité de produits de réaction acide ou alcaline. Les produits de la digestion ne subissent plus, par conséquent la transformation complète normale; les corps toxiques sont formés en abondance, principalement les amines; histamine, tyrosyne. Nous avons précisé leur rôle dans l'anaphylaxie lors de leur étude.

Quoiqu'il en soit de l'origine, des modalités d'apparition, de la pathogénie de ces phénomènes anaphylactiques, il est un

point de leur étude qui a pour nous une importance capitale : leur retentissement sur l'intestin.

C'est qu'en effet celui-ci réagit violemment au choc anaphylactique. GUTMANN a montré les lésions que l'on peut constater, souvent très marquées puisqu'elles peuvent aller jusqu'à des ulcérations hémorragiques. De même les examens rectoscopiques, lors de manifestation urticariennes (montrant les rapports entre les phénomènes constatés) a mis en évidence des zones congestives œdémateuses de la muqueuse, traduisant les réactions de l'intestin.

Les chocs anaphylactiques lors de leur apparition agissent à la façon d'un traumatisme sur la muqueuse intestinale. Ils engendrent des poussées congestives, avec œdème plus ou moins étendu, avec par conséquent une diminution de la lumière intestinale, qui n'est que passagère, mais suffit à gêner momentanément le transit. En plus de ces phénomènes vasculaires avec infiltration œdémateuse, le choc déclanche une diarrhée profuse, abondante, de peu de durée certes, mais qui suffit à mettre la muqueuse colique dans un état de moindre résistance pendant ce décapage brutal. Si nous ajoutons à ces deux manifestations, l'élément neuro-vasculaire, responsable des spasmes, ou même de l'œdème, nous retrouvons les éléments que nous avons déjà constatés :

— un petit syndrome occlusif;

— la diarrhée, par conséquent l'hydratation des matières, l'affaiblissement passager des moyens de défense de la muqueuse;

— la gêne du transit, par diminution du calibre intestinal ou par spasme, aboutissant à un ralentissement du cheminement des matières, à une gêne de l'élimination;

— la surproduction de produits toxiques. Nous avons vu en effet le rôle que jouent ces derniers dans le déclenchement des manifestations anaphylactiques. Nous avons vu les causes favorisant leur création en abondance, notamment le dysfonctionnement bactérien cæcal.

Par conséquent les conditions que nous jugeons néces-

saires à l'établissement de la toxémie se trouvent réalisées ici, bien que par un mécanisme différent.

Peu à peu, les chocs se répétant, le retentissement sur la muqueuse provoqué par la diarrhée s'accroît, les réactions congestives deviennent plus marquées pouvant même aller jusqu'aux ulcérations intestinales. Les troubles neuro-vasculaires prennent de plus en plus d'importance.

Tous ces phénomènes ont pour résultat une altération des parois et une inhibition de la barrière intestinale. Si l'on remarque que ces poussées coïncident avec les poussées coliques, vont de pair avec l'hypertrophie hépatique nous comprenons que se trouvent réunies là les conditions de la toxémie.

6) L'élimination des produits toxiques.

Devant une telle tendance envahissante des produits toxiques élaborés par l'intestin, en l'absence de barrières efficaces à leur opposer, l'organisme ne peut plus que les éliminer pour empêcher leur accumulation. A cette élimination prennent part différents organes dont deux ont un rôle prépondérant : la peau et le rein. On sait le rôle que joue l'élimination dans la physiologie du revêtement cutané. Son altération se traduit par les dermatoses les plus variées que l'on rencontre chez nombre de ces sujets. Cependant le rein est le plus puissant émonctoire des toxiques. C'est lui qui suppléera en quelque sorte les organes de détoxication, puisque ceux-ci n'ont pu endiguer l'intoxication. Les lésions de cet organe seront dues à une suractivité et aussi à l'irritation produite à ce niveau par les différents éléments toxiques le traversant.

Suractivité comparable à celle des autres organes de détoxication, le foie, par exemple. Le rein est chargé de compenser les fonctions d'excrétion de l'intestin. Il y a des rapports très étroits entre les éliminations urinaire et intestinale. Il existe un balancement entre elles. L'hyperfonctionnement de l'un remplace la défaillance de l'autre : le but à atteindre étant

toujours la réalisation de l'équilibre indispensable au jeu physiologique normal. Le rôle de suppléance qui existe entre eux est tout à fait démontré. Aussi n'est-il pas étonnant de voir le rein entrer en jeu dans les toxémies et cela très précocément. De cette activité supérieure à son pouvoir témoignent les différentes manifestations cliniques que l'on peut constater. Manifestations qui sont la traduction d'un fonctionnement exagéré. Ce sont les petits signes précoces : albuminurie, petits œdèmes malléolaires, diminution de l'urée urinaire, constatation parfois de quelques cylindres dans l'urine. Leur origine intestinale est vérifiée par les relations entre les troubles urinaires et les troubles intestinaux. Ils sont absolument parallèles dans leur évolution avec le développement, la durée et la terminaison des épisodes intestinaux ; ils leur sont exactement contemporains, survenant lors des poussées colitiques et disparaissant lorsque le milieu intestinal retrouve son équilibre.

Mais cet équilibre est fréquemment instable : les poussées ont tendance à se rapprocher, des lésions plus avancées surviennent, la stase devient de plus en plus importante, la rétention s'accroît, la péricolite évolue. Devant l'augmentation de plus en plus grande de produits toxiques, sous l'influence des causes de plus en plus accentuées favorisant leur résorption, par suite de la déficience de plus en plus accusée des autres organes, le rein présentera, lui aussi, des signes d'hypo-fonctionnement, d'insuffisance : d'abord de petites azotémies, des albuminuries intermittentes cédant au traitement mais devenant de plus en plus fixes lorsque les lésions de l'intestin sont complètement organisées.

Cependant il ne faut pas oublier que nous sommes en présence de corps toxiques — d'où le deuxième facteur (le premier étant la suractivité) qui sera cause des nombreux troubles constatés : l'irritation. Irritation qui se manifestera à chaque décharge toxique par des lésions superficielles de l'épithélium rénal. Chaque élimination provoquera à cet endroit les réactions banales de défense de tous les tissus : congestion et inflammation, hypersécrétion, appel de leucocytes en grande quantité, comme le traduit l'examen cytologique des urines qui

montre l'abondance des débris épithéliaux, des éléments de desquamation, des leucocytes intacts ou même altérés. Toutes ces réactions ont deux résultats : modifier le milieu humoral et constituer un parfait milieu de culture pour les germes saprophytes à l'état latent, dont le colibacille principalement, mais aussi bien d'autres microbes comme l'entéro ou le staphylocoque.

Le colibacille est en effet un gros destructeur de matières organiques. Il trouvera dans de telles conditions tout ce qui peut être nécessaire à cette action, des modifications lésionnelles qui lui sont favorables. Il rencontrera un milieu de culture parfait pour son développement dans tous ces produits de désintégration de l'épithélium rénal. D'où sa multiplication rapide et intensive.

D'autre part cette élimination aura pour deuxième résultat de modifier l'état humoral à ce niveau. Or CASTAIGNE dans un récent rapport a encore montré dernièrement l'importance de cet élément dans l'exarcébaton de la virulence du colibacille. C'est ainsi qu'une modification du ph urinaire, passant d'une valeur acide à une valeur alcaline provoque une prolifération intense du colibacille qui vivait jusque-là en saprophyte sans causer le moindre trouble. GOIFFON et PRETET ont insisté aussi sur le pouvoir de ces modifications du milieu humoral. De même une légère acidité jointe à l'irritation rénale amènera une pullulation microbienne. Le coli trouve là des modifications chimiques qui lui sont favorables.

Une objection se présente alors à l'esprit. L'urine est un milieu stérile, ne contenant aucun germe; la présence, seule, du colibacille est déjà une anomalie. Il est vraisemblable, étant donné le nombre de malades qui ont des colibacilles dans leurs urines sans autres éléments, sans aucun trouble tant local que général, que la présence de ce germe dans le milieu urinaire n'est pas un fait pathologique. Si l'on pratique des cathétérismes, de façon à prélever une urine aseptiquement, que de fois le laboratoire répond présence de colibacilles alors que cette constatation est la seule qui ait pu être faite.

CASTAIGNE a rappelé la fréquence des cas où la présence de ce germe est un symptôme isolé. Sur 400 femmes ayant eu des enfants, cathétérisées systématiquement, cet auteur a obtenu 104 fois le colibacille en cultures. Sur ces 104 cas de porteurs de coli dans leur arbre urinaire, 14 fois seulement il y eut des signes cliniques d'infection urinaire. Alors que 90 autres femmes ne « présentaient aucun symptôme ayant attiré l'attention, si l'examen systématique des urines n'avait été fait ». Dans 16 cas seulement, il y avait une pyurie.

De nombreuses recherches dans le même sens ont été faites depuis celles-ci qui se passaient en 1897, et ont corroboré cette assertion surtout chez les femmes. Comment expliquer ceci ? Une grande part revient certainement à l'infection ascendante. Beaucoup négligée après l'institution du syndrome entéro-rénal, elle a cependant tendance actuellement à reprendre un peu plus l'importance qu'elle avait perdue. Il est un fait bien établi, c'est la plus grande fréquence des colibacilluries chez la femme; sans être taxé d'exagération, on est en droit de se dire que les conditions anatomiques se prêtent admirablement à la montée du colibacille le long de l'urèthre. Qu'après cette migration le germe végète dans l'urine sans créer de troubles subjectifs ou objectifs, c'est un fait que nous sommes bien obligés de constater. Or il est établi cliniquement que le colibacille peut pénétrer dans la vessie sans provoquer de troubles.

De même DEBRÉ ayant étudié la colibacillose des nourrissons, en arrive à conclure qu'il est des cas nombreux où l'on trouve quelques colonies de colibacilles : ce germe vivant à l'état d'unité.

PETIT a constaté dans de nombreux cas de colibacilluries des épisodes urinaires anciens qui ne s'étaient plus manifesté depuis. Et il se demande s'il n'y aurait pas un rapport entre elles et si l'origine de l'état actuel n'est pas dans la première infection infantile. On peut très bien envisager dans ce cas la persistance des germes dans l'arbre urinaire, germes vivant en saprophytes sans se manifester aucunement. Qu'ils rencontrent des circonstances favorables à leur pullulation (et l'élimination des corps toxiques leur en procure tant au point de vue

nutritif qu'au point de vue réaction) et leur multiplication sera rapide. Qu'en plus de cela, il y ait un obstacle sur les voies urinaires et le développement en sera avantage d'autant. La multiplication abondante de ces microbes provoquera des réactions de défense et, ainsi se trouveront réalisées au maximum les conditions de virulence.

L'importance de ces faits est très grande. La colibacillurie n'est pas l'unique cause des troubles constatés; c'est l'auto-intoxication qui est souvent à leur base. Les signes constatés ne sont pas dus à une bactériémie mais à une toxémie. Ce qui amène à être plus circonspects avant de poser un diagnostic de colibacillose que l'on a trop tendance à faire sur la simple constatation de quelques colibacilles dans les urines.

7) Le rôle des lésions de l'appareil urinaire.

Il nous faut insister quelque peu sur un facteur d'une grande importance dans le syndrome entéro-rénal : les lésions anatomiques de l'arbre urinaire, à quelque niveau qu'elles soient situées. C'est ce que HEITZ-BOYER a appelé « la variété compliquée de ce syndrome d'après l'existence d'un obstacle au cours des urines ». C'est une question bien connue que l'influence de ces modifications de l'hydraulique urinaire sur l'évolution de l'infection, à tel point que les urologues en présence d'un syndrome entéro-rénal résistant à une thérapeutique bien conduite pendant plus d'un mois n'hésitent pas à suspecter un obstacle quelconque. Toutefois il faut bien se pénétrer de l'idée que jamais on n'insistera assez sur ce côté de la question, étant donnée l'importance qu'il présente tant du point de vue pathogénique que du point de vue thérapeutique.

Ce ne sont pas les grosses lésions, dont le rôle est absolument évident et la constatation relativement facile, que nous voulons rappeler ici; mais bien au contraire les lésions discrètes passant souvent inaperçues lors de l'examen général et que mettra seul en évidence un examen urologique complet.

Ces lésions sont beaucoup plus fréquents qu'on ne le pense.

C'est à l'obstacle qu'elles mettent à l'écoulement de l'urine qu'est due leur action de prolongation de l'infection. La stase urinaire, même légère, la rétention plus ou moins importante qu'elles entraînent dominant toute la question. C'est grâce à ce drainage défectueux et à la stagnation des urines que le colibacille trouvera les conditions les plus favorables à son développement. Cette suppression du libre drainage n'a d'ailleurs pas besoin, pour être nuisible, de se produire pendant un très long temps. Des expériences ont montré qu'un laps de temps très court était suffisant puisque l'obstruction expérimentale d'un uretère chez un animal pendant quinze minutes permet à l'infection de se produire. De même il n'est pas besoin que la rétention soit très importante, mais une quantité de 10 à 15 grammes d'urine stagnante est un facteur suffisant pour permettre l'entretien des lésions infectieuses.

Les *petites hydronéphroses* qu'elles soient congénitales ou secondaires à un rein mobile, à un obstacle à l'excrétion de l'urine sont peut être les plus fréquemment rencontrées. Souvent insoupçonnées, car elles ne se traduisent pas par des signes qui puissent attirer de suite l'attention, elles sont cause de ces rétentions légères que nous avons signalées et qui sont responsables de la chronicité du syndrome. Dans ces cas, seule l'intervention sur l'obstacle urinaire pourra donner un résultat thérapeutique intéressant, comme le montre une fois de plus l'observation suivante :

Mme Ciar..., 31 ans. Entrée dans le service du Professeur CHIRAY, le 1^{er} octobre 1937 pour des crises douloureuses de l'hypochondre droit.

Le début des troubles remonte à 10 ans, avec augmentation continue de leur intensité et de leur fréquence depuis cette époque.

Ce furent d'abord des douleurs passagères, de courte durée (1/2 h. à 1 heure environ) au niveau de l'hypochondre droit, calmées par le décubitus horizontal.

Peu à peu les troubles s'exagèrent. La malade souffre beaucoup plus longtemps, parfois toute la nuit, beaucoup plus souvent, les espaces libres entre chaque crise diminuant (tout les ans au début, puis tous les mois et les derniers temps tous les 15 jours). Enfin l'intensité des douleurs est beaucoup plus grande. En même temps sont apparues des

irradiations ascendantes vers l'épaule droite. Entre chaque épisode douloureux aucun phénomène anormal n'est signalé.

Souvent, certaines circonstances les déclanchent : périodes menstruelles, fatigue, surmenage.

Par ailleurs, on note dans les mêmes moments une constipation inhabituelle, ainsi qu'une céphalée très marquée.

Aucun antécédent particulier n'est à relever.

A l'examen : pas de fièvre; pas de subictère; langue non saburrale. L'abdomen est souple. La palpation profonde réveille une douleur légère au point cystique. Le foie est normal, de même que la rate. Aucun signe au niveau des autres appareils. On élimina successivement : une affection vésiculaire (radio : vésicule bien opacifiée, normale). Les examens faits à ce moment donnent les résultats suivants : cholestérine 1 gr. 50 pour 1.000. Bilirubinémie : 0,007 pour 1.000.

Par ailleurs le B. W. est négatif, l'urée sanguine est de 0 gr. 23.

De même, des graphies en série éloignent la possibilité d'un ulcus gastro-duodénal.

Un lavement baryté par contre montra un dolichocolon gauche avec ptose de l'angle gauche et spasticité colique gauche très vive, ainsi qu'une ptose transverse très marquée. Au niveau du colon droit, un gros cæco-colon de stase, très bas situé, siège d'une douleur diffuse.

C'est peu de temps après que survint une nouvelle crise douloureuse (le 17 octobre) absolument identique aux précédentes. A ce moment la palpation profonde de l'hypocondre droit permettait de percevoir une masse arrondie, très volumineuse, mobile, ballotante, qui donnait tout à fait l'impression d'un rein droit congestionné ou dilaté.

Un examen des urines donna une grande quantité de leucocytes et de colibacilles.

Les clichés radiographiques confirment le diagnostic en montrant une hydronéphrose droite.

Cette malade fut opérée à Bichat par M. le Docteur CAPETTE. Il s'agissait d'une hydronéphrose par vaisseau anormal.

Depuis cette époque, c'est-à-dire bientôt 6 mois, la malade a retrouvé un état de vie normal. Les troubles urinaires ont disparu ainsi que les troubles généraux.

Les *ptoses rénales* sont au moins aussi fréquemment la cause du maintien d'un syndrome entéro-rénal et cela toujours pour les raisons déjà indiquées : les coudures, déformations, dilatations et modifications de l'élimination urinaire qu'elles entraînent. Mais il est un point intéressant que nous avons pu remarquer chez certains de nos malades sur lesquels a été pratiquée la fixation du rein ptosé. L'interven-

tion amena non seulement la guérison par son action locale sur les voies urinaires et par le rétablissement du cours normal de l'urine, mais apporta aussi un soulagement notable à l'état intestinal. Le transit fut très modifié et amélioré. Ces malades qui étaient avant l'intervention des constipés, de plus ou moins grands stasiques, présentent après une évacuation intestinale normale ou à peu près. Il semble que dans ces cas les rapports anatomiques entre le rein et le colon soient responsables de ce fait. Les connexions entre ces deux organes permettent alors par redressement du rein de rétablir le trajet normal du colon. La traction vers le haut réalise une véritable orthopédie colique.

Les observations suivantes montrent les résultats que l'on obtient dans le syndrome entéro-rénal compliqué de ptose rénale par l'intervention chirurgicale, tant sur les lésions urinaires que sur les troubles intestinaux.

Mme Bar... (Malade du D^r MARION).

Cette dame âgée de 42 ans a été opérée en Mai 1937 par le Docteur MARION.

Elle présentait depuis 3 ans une infection colibacillaire des voies urinaires caractérisée par des douleurs lombaires très violentes, irradiant vers la cuisse, des troubles urinaires très pénibles : brûlures à la miction, envies extrêmement fréquentes d'uriner. Les urines étaient troubles et d'odeur fétide. La température s'élevait à 38°-38°3.

Ces symptômes survenaient par poussées, avec une fréquence plus ou moins grande, déclanchés par une fatigue ou un petit épisode intestinal diarrhéique. En 1935, elle fit une crise beaucoup plus violente que les précédentes qui nécessita son hospitalisation à l'hôpital Saint-Louis. Elle présentait alors un état infectieux marqué, avec température à 40, douleurs de la région lombaire intolérables et un syndrome de pyélonéphrite à colibacilles typique. L'origine intestinale fut difficile à mettre en évidence, mais cependant ne fait pas de doute. Cette malade avait une tendance à la constipation contre laquelle elle utilisait les laxatifs les plus variés. Un examen plus approfondi de l'intestin n'a pas été fait. Soignée à ce moment par des lavages à l'oxycyanure, elle n'obtint pas de soulagement. L'infection disparut d'elle-même au bout de 15 à 20 jours et la malade retourna chez elle.

Deux ans après, en Mai 1937, une crise identique l'oblige à entrer dans le service du Professeur MARION. Le diagnostic reste le même. Un examen bactériologique montre du pus et du colibacille en quantité.

Un traitement par bactériophage ne donne rien. Par la suite, une série de 8 lavages du bassinets l'améliorent un peu, mais la guérison ne se produit pas. Les troubles reprenant un examen urologique complet montre une ptose rénale droite. C'est alors qu'elle fut opérée par le D^r H. MARION qui fixa le rein.

Après des suites chirurgicales normales, elle n'a plus présenté aucun trouble urinaire; elle se considère comme guérie. Un examen cyto-bactériologique pratiqué dernièrement a donné un résultat absolument normal. Par ailleurs, l'évacuation intestinale est devenue tout à fait régulière, et les laxatifs inutiles.

Dernièrement, le 1^{er} mars 1938, toutefois à la suite d'une petite infection grippale elle a présenté de nouveau quelques troubles urinaires très légers pendant quelques jours, mais beaucoup moins accusés qu'autrefois, qui ont disparu et ne se sont plus reproduits.

Mme Gab..., 31 ans (Malade du D^r H. MARION).

Cette malade a été opérée en Juin 1937, par le D^r MARION.

Depuis l'âge de 18 ans, époque de sa 1^{re} grossesse, elle présente 2 fois par an des manifestations infectieuses urinaires. Ces poussées durent une dizaine de jours et consistent en des douleurs dans la région lombaire droite, sans irradiations, que rien ne peut calmer; la température est à 40°, les urines sont très troubles, fétides; en même temps surviennent des vomissements. Cette malade est une grande constipée et affirme que ses malaises surviennent chaque fois 2 ou 3 jours après une débâcle diarrhéique.

Jusqu'à il y a un an les troubles urinaires se sont maintenus au rythme de 2 fois par an. Mais depuis cette époque, la malade se plaint continuellement: elle souffre constamment. Une cystite est apparue au début du mois de Juin avec des douleurs intolérables dans le bas ventre, des brûlures extrêmement pénibles en urinant. Les urines sont toujours troubles, fétides. Elle présente de la pollakiurie. Elle maigrit de 5 kgs en 4 mois. Son état général s'affaiblit de plus en plus. Malgré des traitements variés, son état persiste tel quel jusqu'au jour où elle entre à Necker. Les examens faits montrent alors une pyélonéphrite à colibacilles, dont l'origine intestinale est certaine, dont la chronicité est due à une ptose rénale bilatérale. L'opération est décidée pour être faite seulement du côté droit. Le côté gauche sera fixé ultérieurement. La fixation pratiquée, les suites sont normales, et depuis ce moment la malade est guérie et ne tient plus à se faire opérée de l'autre côté. Tous ses troubles urinaires ont disparu, et n'ont jamais reparu. Elle a repris son travail, pénible cependant car elle est fille de salle; elle a repris du poids. Sa constipation est complètement guérie. Les selles sont normales et régulières. Un test de guérison: elle a eu dernièrement un petit épisode diarrhéique qui autrefois lui aurait déclenché une poussée infectieuse et qui n'a rien déterminé cette fois-ci.

Il est un autre genre de lésions urinaires qui favorisent le maintien d'un syndrome entéro-rénal. Ce sont les anomalies de l'appareil urinaire. Il en a été signalé un très grand nombre et leur influence a été étudiée par de nombreux auteurs. Nous ne citerons ici qu'une anomalie rénale curieuse et intéressante par l'allure qu'elle a imprimée à la maladie. Il s'agit d'un cas de rein surnuméraire infecté et seul infecté qui depuis plusieurs années a influé sur un syndrome entéro-rénal. Nous devons cette belle observation à notre Maître M. le Professeur CHIRAY que nous remercions d'avoir bien voulu nous la confier.

Mlle Rog..., médecin, est suivie depuis le 1^{er} juin 1933 par le Professeur CHIRAY. Elle présente une histoire extrêmement complexe et délicate à élucider. Le diagnostic n'a pu être établi que peu à peu. Lors de sa première visite elle présentait depuis trois ans des troubles intestinaux : douleurs abdominales en barre, pesanteur, et constipation très marquée. Ayant eu en Mars 1935 une aggravation de tous ses symptômes, s'accompagnant en outre de nausées et de vomissements, elle fut opérée de l'appendicite.

A partir de ce moment va se développer un état pathologique fait de manifestations diverses intriquées : infection urinaire à colibacilles, lésions ostéo-articulaires et troubles intestinaux.

La cystite colibacillaire se déclara après une cure à Châtel-Guyon. C'est à peu près au même moment que surviennent des douleurs lombaires traduisant une spondylite et un rhumatisme sacro-iliaque. Un examen cyto-bactériologique pratiqué à ce moment montre la présence de colibacilles en grande quantité sans réaction leucocytaire. D'un autre côté l'examen ostéo-articulaire est fait par le Docteur BAILLEUL qui conclut : « Pas de lésions à la colonne vertébrale — spondylite avec contractures — ganglion crétacé paralombaire. Le fémur gauche est épaissi et incurvé ».

Pour compléter les renseignements, divers examens sont alors faits et donnent les résultats suivants : Urée sanguine : 0,46 pour 1.000. Cholestérine : 1 gr. 60 pour 1.000. B. W. et Hecht : négatifs. Phénolsulfonephtaleine : 68 %.

Du côté intestinal, on constate par la radiographie un dolichocolon transverse et un gros cæcum mobile, enflammé et peut être volvulé, expliquant la constipation et les douleurs abdominales.

On institue alors un traitement par milieu vacciné très bien toléré, ainsi qu'une thérapeutique intestinale pour lutter contre la constipation (mucilages).

Revue 4 mois après, on peut constater une grosse amélioration tant du côté intestinal que du côté vésical. Les manifestations urinaires ont disparu, la température est normale, néanmoins le colibacille persiste dans l'urine en moins grande quantité qu'autrefois cependant. Toutefois la question osseuse demeure : les douleurs articulaires sont peut-être un peu moins marquées, mais la marche est difficile, de travers, ne peut être prolongée; la station assise est elle-même très pénible.

Cet état se prolonge encore 3 mois avec des alternatives d'améliorations et de rechutes. Les poussées articulaires coïncident avec les poussées de cystite purulente et restent l'élément dominant par les troubles extrêmement pénibles qu'elles provoquent (obligeant à marcher complètement de travers, la cuisse en abduction et rotation interne). La palpation du rein droit montre une zone douloureuse. Le cathétérisme fait à ce moment donne les résultats suivants : colibacillurie vésicale; pas de pyélonéphrite, légère hydronéphrose droite. 3 reins dont 2 à gauche. continu se présentent de temps en temps des exacerbations :

Cependant les phénomènes ostéo-articulaires s'exagèrent de plus en plus et deviennent l'élément prédominant. Par la suite sur ce fond

- crises douloureuses abdominales.

- crises de cystite leur correspondant et manifestations articulaires auxquelles s'ajoutent maintenant des migraines atroces et des poussées de cellulite.

Le 11 avril 1935, survient une aggravation des symptômes abdominaux : douleurs extrêmement intenses liées à la typhlocolite, toute la région iléo-cæcale est douloureuse, en même temps que se produit une explosion d'arthrite des pieds, des hanches et de la colonne vertébrale. Le Docteur ROUX-BERGER intervient alors sur l'intestin pour éliminer cette origine des troubles. Voici le protocole opératoire : « adhérences importantes entre la partie droite du transverse et le cæco-ascendant-angle droit serré, fermé et fixé. Cicatrice appendiculaire sans adhérences — cæcum très mobile. Aucune adhérence autour de l'iléon terminal, mais une iléite importante au niveau des derniers centimètres du grêle. Libération des adhérences de l'angle droit. Fixation du cæcum ». Quelques semaines plus tard une nouvelle intervention est pratiquée sur le rein droit cette fois pour le fixer. Au cours de la convalescence elle fait une pleurésie très courte de 1 mois et une rechute intestinale à la suite des injections de morphine.

Cependant l'état est plus satisfaisant, la malade pouvant même reprendre doucement son travail. Mais peu de temps après elle présente un anthrax du doigt. On tente alors une injection de propidon qui déclanche immédiatement un réveil intestino-rénal. Les manifestations articulaires persistent toujours; le colibacille étant retrouvé en abondance dans les urines, un deuxième examen urologique est fait par le Docteur H. MARION qui conclue :

« Le cathétérisme du rein surnuméraire a été possible. Celui-ci est infecté isolément. Il joue en somme le rôle de diverticule qui ne peut s'évacuer librement. C'est lui qui est douloureux car l'injection par la sonde a déclenché des phénomènes douloureux exactement superposables à ceux que ressent habituellement la malade. L'ablation de ce rein semble la seule thérapeutique à appliquer ».

Ceci se passait il y a peu de temps. Cette personne ne s'étant pas encore décidée à se faire opérer, nous ne pouvons savoir ce qu'apportera cette intervention, mais elle semble le seul moyen de l'améliorer.

Cette observation est extrêmement intéressante, de par sa difficulté et aussi de par les problèmes qu'elle pose. Outre le rôle des petits épisodes infectieux grippaux, des injections de propidon que nous verrons au chapitre de la sensibilisation, la présence de ce rein surnuméraire, seul infecté, est le fait essentiel. Il n'est pas douteux qu'il est à la base des troubles que présentent cette malade depuis de nombreuses années. Nous pouvons voir là le rôle capital qu'il a joué en ne permettant à aucune thérapeutique d'être efficace. Comme l'a dit le Dr MARION il agit comme un diverticule infecté qui ne peut se drainer librement et dans lequel se fait une pullulation en vase clos des colibacilles à la suite de manifestations intestinales. Il est certain qu'il est responsable de tous les troubles et que seule son ablation, en supprimant ce foyer d'infection permanent, est capable de donner un résultat appréciable.

III. — LES INFECTIONS ASSOCIEES

Il est une catégorie de manifestations infectieuses urinaires à colibacilles et de manifestations intestinales que l'on peut rapprocher du syndrome entéro-rénal; bien qu'une pathogénie différente doive être admise dans leur production, ces états ont certains points communs avec ceux que nous avons vus précédemment.

Il s'agit dans ces cas de colibacilluries secondaires à une infection générale, s'accompagnant de troubles intestinaux reconnaissant la même étiologie, cette infection générale n'étant en aucune façon due au bacille du colon qui intervient seulement comme germe de surinfection au niveau du rein et de l'intestin. On les rencontre très fréquemment à la suite de septicémies ou d'infections sérieuses : fièvres typhoïdes ou paratyphoïdes, dysenterie bacillaire par exemple. Cependant une affection prend nettement le pas sur les autres dans la production de ces états associés : la grippe infectieuse. La fréquence de ces manifestations colibacillaires des voies urinaires associées à des manifestations intestinales est bien connue. Combien de fois retrouve-t-on à leur origine un épisode grippal, au décours duquel survient une colibacillurie en même temps que des troubles digestifs.

Il ne peut être question d'établir alors un rapport de cause à effet entre ces deux ordres de faits et de mettre les troubles urinaires sous la dépendance des intestinaux. Il est au contraire logique de faire jouer un rôle au phénomène qui les a précédés et, par conséquent, déclanchés, en leur reconnaissant une origine commune : l'infection générale, la première en date. Certes le développement de ces infections secondaires se fait en même temps au niveau de ces deux organes, certes leur évolution suit le même rythme; mais là s'arrêtent leurs rapports pathogéniques entre elles.

Nous pouvons donc caractériser ces états comme étant des infections colibacillaires greffées sur des lésions intestinales et rénales provoquées par une infection primitive sans rapports avec le colibacille, par conséquent, des infections secondaires simultanées ayant une origine commune mais indépendantes l'une de l'autre.

Quel est alors le mécanisme qui peut être invoqué ? Il semble bien que le seul qui puisse être admis est celui qui fait intervenir l'action sur les divers émonctoires, — principalement le colon et le rein — de l'infection initiale. En effet, l'élimination des germes, virulents par eux-mêmes et par leurs toxines, crée au niveau de ces organes des lésions d'importance variable suivant les cas, lésions en rapport avec l'intensité de l'infection, l'importance de l'élimination microbienne, sa toxicité et, incontestablement, le terrain sur lequel elles évoluent. Il n'est pas douteux qu'il existe des individus présentant une fragilité intestinale et urinaire particulières qui ne pourront que favoriser la création de ces lésions et leur importance.

Ces lésions permettent alors aux germes d'infection secondaire, le colibacille entre autres, de se développer. L'infection primitive agit donc en mettant les deux émonctoires en un état d'infériorité qui permet cette attaque secondaire du colibacille.

La distinction de ces manifestations et leur individualisation semblent justifiées par deux faits : l'un expérimental, l'autre chimique.

a) L'argument expérimental repose sur le fait démontré de façon absolue, à l'heure actuelle, de l'élimination microbienne par les différents émonctoires dont le rein et l'intestin.

De nombreux auteurs ont fait par leurs expériences la preuve de cette fonction du colon, entre autres RIBADEAU DUMAS, CH. RICHET FILS et SANARELLI. Ce dernier surtout a bien mis en évidence ce rôle d'émonctoire microbien du colon vis-à-vis des germes pathogènes, surtout des agents des septicémies et des grandes infections. Les germes qui arrivent dans la circulation qu'ils soient entérotropes ou non, aboutissent à l'émonctoire di-

gestif. C'est l'intestin qui en débarrasse l'organisme, les expulse en quelque sorte, comme éléments étrangers.

De même, cette élimination s'effectue en partie par le rein. Sa fonction d'élimination est incontestable. Toutes les expériences réalisées par VINCENT et beaucoup d'autres l'ont bien montré. L'injection intraveineuse de cultures de colibacilles, par exemple, chez le lapin en particulier, aboutit à une élimination de ce germe par le rein.

b) La clinique et la thérapeutique, elles aussi, montrent cette indépendance pathogénique des deux processus. Dans ces cas, en effet le traitement intestinal même le mieux compris, agit sur l'état colique mais reste sans aucun effet sur l'état urinaire. Son observation n'amène aucune modification favorable des lésions rénales et n'entrave en rien la pullulation microbienne dans les urines.

Par conséquent, l'expérimentation et la clinique tendent bien à prouver la réalité des faits que nous avançons.

QUEL EST ALORS LE MÉCANISME DE CES INFECTIONS PARALLÈLES ?

L'élimination intestinale massive et prolongée amène des lésions importantes au niveau de la paroi. Plusieurs actions s'intriquent alors pour les créer, qui nécessitent l'intervention complexe de plusieurs facteurs : l'inhibition, le traumatisme de cette élimination et les réactions qui en découlent. L'inhibition a sans aucun doute une part importante. Elle est due autant à la grande quantité de corps microbiens qu'aux nombreux produits toxiques dont il faut aussi que l'intestin débarrasse l'organisme. De plus, le passage de ces germes de dehors en dedans, à travers la muqueuse crée des traumatismes plus ou moins intenses qui sont sous la dépendance de la virulence, de la quantité de germes. Ces traumatismes amènent des réactions de cette paroi telles que des poussées inflammatoires, des tuméfactions glandulaires, un appel leucocytaire, autant de phéno-

mènes aboutissant à l'installation de lésions qui le plus souvent disparaissent rapidement.

Toutefois dans certains cas elles sont un point d'appel de choix pour les microbes intestinaux et en permettront la pululation; ainsi se greffe une infection secondaire prédominante, le colibacille paraissant en être souvent l'agent causal.

Les mêmes phénomènes se passent au niveau du rein : altération de l'épithélium et création d'un état favorable au développement secondaire du colibacille sur ces lésions. Ce retentissement de l'élimination des germes, des toxines, a bien été étudié par de nombreux auteurs dont FISCH qui a consacré un travail au « stade urinaire du colibacille ». Il n'est pas douteux que les altérations rénales apparaissent rapidement : elles consistent en inflammation, congestion du tissu rénal avec altérations plus ou moins importantes au niveau des glomérules, des tubes urinifères et du bassinets. Les toxines agissent aussi par irritation, par modifications de concentration des substances dissoutes dans l'urine et s'ajoutent à l'élimination microbienne pour créer l'inflammation. A cela s'ajoute aussi le rôle du traumatisme rénal sur lequel a insisté SORRENTINO.

Le résultat de ces actions est de mettre le rein en état d'insuffisance pour lutter contre les germes d'infection secondaire dont le colibacille est le plus fréquemment rencontré. Celui-ci trouvant des conditions favorables à sa vie, par suite des modifications apportées par les réactions inflammatoires de l'épithélium, se multipliera à ce niveau, établissant ainsi la colibacillurie.

Cet établissement des infections secondaires intestinales et urinaires est encore avantage par le fait du retentissement de l'infection primitive sur l'organisme, aboutissant à une diminution de résistance de celui-ci. Que dans ces cas la lutte contre l'agression colibacillaire soit moins efficace n'est pas surprenant car les réactions de défense sont beaucoup moins agissantes chez un tel sujet en état de septicémie. Il faut aussi tenir compte, et c'est là que nous pourrions trouver une autre analogie avec ce que nous décrivions avant, du rôle des manifestations d'ordre anaphylactique ou toxique qui surajoutent leurs

actions. En effet, sous l'effet de l'infection intestinale nous retrouvons les phénomènes toxiques. Nous avons dit l'importance de leur action nocive sur le rein et aussi de leur action inhibitrice sur l'organisme.

IV. — LA SENSIBILISATION

Nous voudrions insister enfin sur un point un peu particulier du syndrome entéro-rénal. C'est le rôle des toxiques comme sensibilisant de lésions urinaires. Nous avons eu plusieurs observations que nous devons à M. le Professeur CHIRAY et qui évoque ce fait de façon indiscutable. C'est par ce mécanisme que semblent agir toutes les causes exogènes de bouleversement du chimisme colique : que ce soit une infection indépendante (la grippe), ou un traumatisme local comme un lavage d'intestin ou encore comme nous l'avons vu dans un de nos cas une injection de propidon.

Il nous paraît certain que ces causes sont déterminantes, car l'apparition des manifestations urinaires les suit de trop près, est une réponse trop immédiate pour que l'on puisse envisager un autre mécanisme, la migration des germes par exemple.

On doit alors envisager la suite des événements de la façon suivante. La cause déclanchante produit une irritation de la muqueuse intestinale, avec réponse de celle-ci; il en découle une prolifération microbienne intense, dont l'activité aboutit à la formation de corps toxiques. Ceux-ci sont absorbés et lors de leur élimination donnent un coup de fouet à l'infection urinaire. Le choc intestinal retentit immédiatement sur l'appareil urinaire. Nous allons citer à l'appui de ces faits une observation absolument caractéristique et très démonstrative :

Mme Goy... (Malade du Professeur CHIRAY et du Docteur FRANCILLON-LOBRE) présentait un syndrome entéro-rénal absolument typique : crises de colibacilluries liées à un état de constipation très marquée.

La cystite colibacillaire est apparue au décours d'une fièvre typhoïde pendant la défervescence. Le colibacille et du pus furent trouvés à

l'examen bactériologique. Le point particulièrement intéressant réside dans le mode d'apparition des poussées de cystite. Pour vaincre sa constipation cette malade était obligée de faire chaque matin un lavage intestinal. Après la garde-robe provoquée, environ 3/4 d'heure à une heure, jamais plus et régulièrement à chaque fois, apparaissaient des douleurs vésicales très violentes, si intenses qu'elles s'accompagnaient de tendances syncopales. En même temps un prurit vulvaire intolérable. Chaque lavage intestinal causait toujours dans les mêmes délais rapprochés, les mêmes manifestations urinaires. La crise vésicale se prolongeait environ 1/2 heure, et disparaissait après une miction d'urines purulentes, contenant des colibacilles en abondance et du pus. Une cystoscopie fut pratiquée par le Docteur H. MARION qui mit en évidence de petits abcès de la vessie et du col vésical.

Cette observation ne peut pas s'interpréter autrement que par des phénomènes de sensibilisation des lésions vésicales sous l'influence des lavages intestinaux.

En effet la régularité d'apparition des troubles urinaires après chaque irrigation intestinale, les délais extrêmement rapprochés dans lesquels ils se produisaient, ne laissent place qu'à une intervention toxique. Le lavage mettait en liberté des corps toxiques dont la résorption favorisée par l'hydratation du colon exacerbait les lésions vésicales. Dans ce cas particulier, les lésions sont un peu particulières mais cette action se retrouve très fréquemment dans des lésions banales.

Un autre point en faveur de ces idées est l'apparition concomitante d'un prurit vulvaire qui signe le facteur toxique.

De même dans l'observation de Mlle Rog, que nous avons citée comme cas de rein surnuméraire infecté, nous avons fait remarquer que certaines de ses poussées coïncidaient avec un choc toxique : épisode grippal ou injection de propidon. C'est en effet au cours d'un traitement par ce produit d'un anthrax du doigt qu'est survenu un réveil de l'état infectieux alors amélioré. Celui-ci introduit dans l'organisme a déclenché un choc dont le retentissement s'est fait sentir sur les lésions urinaires, sur les lésions ostéo-articulaires et aussi sur les troubles intestinaux. De même l'épisode grippal aboutit à l'élimination de toxiques par le rein, à une résorption de ceux-ci et déclenche tout le cycle pathologique.

Ces deux observations sont une preuve de plus de ce que nous avançons sur la pathogénie du syndrome entéro-rénal. La rapidité des faits ne laisse pas de place à une migration du colibacille. Alors que les phénomènes toxiques rencontrent des délais tout à fait suffisants pour leur action.

Une conclusion thérapeutique intervient aussitôt : Il sera prudent chez ces malades d'être prévenu des dangers de ces différents traitements qui au lieu d'être efficaces n'aboutissent le plus souvent qu'à une exagération de l'infection.

LA THERAPEUTIQUE DU SYNDROME ENTERO-RENAL PAR LE REGIME CETOGENE, L'ACIDE MANDELIQUE ET LE MILIEU VACCINE

LE REGIME CETOGENE

I. — Historique.

Depuis longtemps déjà de nombreux travaux ont montré que le développement du colibacille dans l'urine est entravé pour certaines valeurs du PH de ce milieu. C'est ainsi que dès 1898, ROSTOSKI montra l'action défavorable de l'acidité urinaire sur ce germe. En 1915, CLARK W. M. établit le même fait pour des valeurs de PH comprises entre 4,6 et 5,0 du côté acide et 9,2 et 9,6 pour l'alcalinité. SHOHL et JANNEY en 1917 confirmèrent à leur tour qu'une acidité de PH 4,6 à 5,0 avait ces mêmes propriétés sur la vitalité de ce microbe.

Etant données ces constatations, on s'est attaché à obtenir cette alcalinité ou cette acidité dans l'espoir d'avoir un moyen d'action efficace contre les infections urinaires, plus particulièrement les infections colibacillaires. De là est née la thérapeutique de la modification de la réaction du milieu urinaire dans un sens ou dans un autre.

L'alcalinisation a trouvé des partisans surtout en Angleterre, alors qu'en France on inclinait beaucoup plus vers la méthode opposée. Pour obtenir un résultat avec cette thérapeutique, il

faut que la réaction de l'urine soit *franchement alcaline*, ce qui était réalisé par un régime approprié, nettement fructo-végétarien, des corps chimiques alcalinisants (sels de sodium, sels de magnésie, chaux, lithium); on comptait ainsi une amélioration marquée des symptômes fonctionnels présentés par le malade, mais très souvent l'examen des urines ne révélait aucun changement : pus et germes étaient toujours présents. Ce que confirment les recherches faites depuis, qui ont montré que le colibacille n'est pas gêné dans un milieu de PH 9. Or ce taux est déjà bien difficile à obtenir par la thérapeutique alcalinisante alors qu'il faudrait une valeur supérieure à 9,0 pour que l'effet soit satisfaisant, ce qui est la raison des insuccès. D'autre part, même si l'alcalinisation des urines par doses massives de médicaments, avec absorption de grandes quantités de liquides peut donner des résultats heureux dans les infections urinaires aiguës et suraiguës, par contre, dans les formes chroniques cette méthode n'a guère été couronnée de succès. Et encore peut-on se demander si les guérisons doivent être alors imputées réellement à la modification de la réaction du milieu par les agents alcalinisants ou à la grande quantité de liquides ingérés et par conséquent à la forte diurèse qu'elle provoque et qui réalise ainsi un lavage des voies urinaires dont l'efficacité est indiscutable. On a même parlé aussi de guérisons spontanées de ces formes : issues heureuses coïncidant avec le traitement, en se basant sur ce fait que nous avons déjà indiqué : qu'un PH de 9 qui ne gêne pas le colibacille, ne peut être obtenu que difficilement par les moyens thérapeutiques habituels.

Ainsi, en présence de ces trois faits :

— Incertitude de l'efficacité réelle de l'alcalinisation des urines par elle même.

— Difficulté d'obtenir un PH suffisamment alcalin.

— Et insuccès dans les formes chroniques, l'acidification a paru plus justifiée. Deux moyens sont possible pour l'obtenir :

- soit des médications acidifiantes,
- soit la diététique, et particulièrement le régime cétogène,

qui, bien que n'agissant pas uniquement par l'acidification des urines, produit cependant une modification importante du PH dans le sens de l'acidité, qui entre en jeu pour une bonne part dans son action thérapeutique.

Déjà en 1920, GOIFFON avait proposé un régime acidifiant dans le traitement des infections à colibacilles et à entérocoques, De même, NIELSON signalait avoir de bons résultats grâce à l'augmentation de l'acidité urinaire qu'il obtenait en donnant de la crème en grande quantité à ses malades. C'était déjà une ébauche de régime cétogène.

HELMOLZ F. étudia aussi l'acidification des urines par le chlorure d'ammonium et le chlorure de calcium; mais bien qu'obtenant des PH de 5.0, la stérilisation n'était pas constante et, dans le cas d'obstacle sur le trajet urinaire, les résultats nuls. C'est alors qu'il observa que les enfants épileptiques traités dans son service par le régime cétogène présentaient des urines qui restaient stériles plusieurs jours, même à la chaleur. Il eut, dès l'instant, l'idée d'appliquer cette observation au traitement des infections urinaires, particulièrement des infections colibacillaires.

CLARK, de son côté, en même temps, après une étude très poussée de l'effet de l'acidification urinaire en arriva aussi à envisager l'institution d'un régime cétogène dans ces infections.

C'est ainsi que ces deux auteurs publièrent la même année, en octobre 1931, chacun deux observations (d'enfants, pour HELMOLZ, d'adultes pour CLARK) rapportant la guérison d'infections urinaires guéries par l'administration d'un régime cétogène. Ce qui était un nouveau point intéressant, c'est que dans ces 4 observations, il y avait deux cas d'hydronéphrose et un cas de prostatite. Les publications de ces deux auteurs ouvraient alors la voie à l'application du régime cétogène aux infections urinaires et à son étude plus approfondie que nous allons exposer maintenant et permettaient d'envisager une thérapeutique efficace des infections des voies urinaires, même lorsqu'il existe des obstacles.

II. — But et mode d'établissement du régime.

Le but du régime cétogène est d'obtenir une urine cétonique, c'est-à-dire une urine contenant des corps cétoniques en abondance et, de plus, une urine acide. Ces corps cétoniques ne prendront naissance que si l'organisme est placé dans des conditions telles qu'il ne puisse oxyder les graisses qui lui sont fournies. Or les graisses sont détruites par l'intermédiaire des hydrates de carbone par un mécanisme bien établi chimiquement. Rappelons ici, pour schématiser, la vieille formule « Les graisses brûlent au feu des hydrates de carbone ». En conséquence il est logique de donner au malade une grande quantité de graisses tout en réduisant les hydrates de carbone. C'est en effet le principe du régime cétogène ;

— Fournir au sujet une quantité infime d'H. D. C. 15 à 20 grammes environ (signalons de suite que chez l'enfant il n'est pas utile de les réduire autant, la cétonurie étant obtenue plus facilement que chez l'adulte).

— Fournir la quantité de protéines juste nécessaire à l'entretien, car il ne faut pas oublier que du glucose se forme à leurs dépens.

— Et donner une grande quantité de corps gras.

Les graisses sont par conséquent considérées comme génératrices de cétose, alors qu'au contraire les hydrates de carbone et les protéines le sont comme facteurs contraires, ce qu'on a traduit en disant que les premiers sont cétogènes et les autres anticétoènes. On peut alors établir une équation, un rapport

$$\frac{\text{cétoène}}{\text{anticétoène}}$$
 qui illustre remarquablement le principe du régime. Ce rapport, d'ailleurs prend selon les auteurs une valeur variable lors de l'établissement du régime, comme nous le verrons ultérieurement.

Les termes de ce rapport doivent s'écrire comme suit :

$$\frac{\text{ration cétoène} \quad \text{graisses} + \frac{1}{2} \text{ protéines}}{\text{ration anticétoène} \quad \text{H. D. C.} + \frac{1}{2} \text{ protéines}}$$

Car il ne faut pas oublier que le glucose a non seulement son

origine dans les hydrates de carbone mais encore dans les protéines. On sait, en effet que si l'on crée un diabète phloryzzique chez le chien, que l'on nourrit exclusivement de protéines, on trouve que 58 % (à peu près la moitié) des substances albuminoïdes se sont transformées en sucre.

Cependant, comme suivre exactement cette équation entraînerait à des calculs considérables pour établir un régime céto-gène absolument parfait qui est déjà assez délicat à instituer par lui-même, ce rapport étant trop peu maniable, on l'a simplifié et établi comme suit :

$$\frac{\text{ration céto-gène}}{\text{ration anticéto-gène}} = \frac{\text{graisses}}{\text{H. D. C.} + \text{protéines}}$$

C'est-à-dire que l'on considère toute la graisse comme céto-gène et les protéines comme anticéto-gènes.

Ce rapport (dont les facteurs sont exprimés en grammes) peut donc prendre toutes sortes de valeurs : On utilise couramment les rapports $\frac{2}{1}$, $\frac{3}{1}$ jusqu'à $\frac{4}{1}$ et même $\frac{6}{1}$, pour certains auteurs, suivant le PH obtenu et la quantité de corps cétoniques que le sujet présente dans ses urines. Il sera donc d'une grande utilité pour établir le régime.

Le calcul des quantités d'H. D. C., graisses et protéines à donner à un malade repose sur les principes suivants :

1) La quantité de protéines doit être suffisante à l'entretien de l'organisme. Car un apport insuffisant l'obligerait à les prélever dans ses propres tissus. On estime que cette quantité nécessaire est à peu près de 0,66 gr. à 1 gr. par kg. de poids du corps.

2) Le total des calories données au malade doit être suffisant c'est-à-dire que sa ration d'entretien doit être évaluée à 40 calories par kg. de poids du corps environ.

3) La quantité de graisses par rapport aux H. D. C. et protéines doit être suffisante pour produire l'apparition de corps cétoniques, dans l'urine c'est-à-dire que le rapport $\frac{\text{céto-gène}}{\text{anticéto-gène}}$

doit avoir une valeur qui est estimée généralement à $\frac{2}{1}$ (donc

deux fois plus de graisses que de protéines et d'H. D. C.) pour que l'urine soit cétonique !

En tenant compte de ces trois principes essentiels, nous pourrons construire un régime cétogène. La détermination exacte de la quantité de graisses, d'H. D. C. et de protéines à donner peut se faire de différentes manières. ROBB, dans un de ses articles, en a proposé une qui a d'ailleurs été citée par PAGNIEZ et PLICHET et qui, bien que paraissant très mathématique, est assez simple et donne toute satisfaction.

En se rappelant que 1 gr. de graisses donne 9 calories tandis que 1 gr. de protéines ou d'H. D. C. en donne 4; que le nombre de grammes de protéines est toujours connu par le poids du corps du malade, il est facile d'établir pour un rapport

$\frac{\text{cétogène}}{\text{anticétoène}}$ donné, les quantités d'H. D. C. et de graisses.

En effet, soient :

G : graisses H : H. D. C. P : protéines

on a tout de suite :

(I) $9 G + 4 (H + P) = \text{total calorique nécessaire évalué d'après le poids du sujet.}$

Par exemple, pour un rapport $\frac{\text{cétogène}}{\text{anticétoène}} = \frac{2}{1}$ on obtient :

$$(II) \frac{G}{H + P} = \frac{2}{1} \text{ ou en posant } X = H + P$$

on obtient : $G = 2 x$

Si nous reportons cette valeur de G dans l'équation (I) :

$$22 x = \text{total calorie}$$

$$\text{d'où l'on tire : } x = \frac{\text{total calorie}}{22}$$

P'étant connu, on a facilement $G = x - P$

Par exemple : établir un régime cétogène $\frac{2}{1}$ pour un adulte de 70 kgs.

On a de suite :

total calorie = 2800 calories.

P = 70 grammes.

$$\text{de suite aussi } x = \frac{\text{total cal. } 2.800}{22} = \frac{2.800}{22} = 128$$

$$\text{de suite encore } H = x - P \quad 128 - 70 = 58 \text{ grs}$$

$$\text{et enfin } G = 2x = 256 \text{ grs.}$$

Très rapidement par conséquent on arrive au résultat suivant. Il faut donner à ce malade :

- 58 grammes d'hydrates de carbone.
- 70 grammes de protéines.
- 256 grammes de graisses.

Pour calculer les autres régimes à rapports différents, il suffira de remplacer le rapport $\frac{2}{1}$ par le rapport désiré dans l'équation (II).

Par contre, CLARK ainsi que CRANCE A. M. agissent différemment. Ils partent toujours des principes énoncés plus haut et établissent très simplement leur régime en donnant dès le début 25 grammes d'H. D. C.

Ils en déduisent facilement la quantité de graisses. Ils réduisent chaque jour les H. D. C. et augmentent en même temps les graisses pour rétablir l'équilibre.

BARBOKA indique un moyen plus facile en utilisant des coefficients qui donnent très rapidement les différentes quantités à prescrire aux malades.

C'est ainsi que pour obtenir un régime dont le rapport égale $\frac{2}{1}$, on obtiendra le montant des H. D. C. en multipliant le nombre de calories nécessaires par le coefficient 0,020, celui des graisses par 0,09.

3

De même pour un rapport $\frac{3}{1}$ les H. D. C. seront obtenus

1

avec l'indice 0,015 et les graisses avec 0,010.

Par la suite, s'il est nécessaire d'augmenter la ration céto-gène, il suffira de diminuer les H. D. C.

On obtient par cette méthode des résultats à très peu près identiques à ceux que nous donne celle indiquée plus haut.

D'autres moyens ont été encore préconisés dans ce but, par WILDER et POLLACK notamment, mais il semble logique de s'en tenir à l'une de ces deux méthodes de ROBB ou de BARBOKA, ou encore aux graphiques établis par mademoiselle B. DUPEUX.

Lorsqu'ont été ainsi définies les proportions des différents constituants, il faut établir le menu du malade d'après eux, en tenant compte de la composition et de la valeur en calories des différents aliments que l'on trouve facilement dans des tableaux tout préparés.

Voici, par exemple, un menu fixé par PAGNIEZ et PLICHET, pour un adulte de 60 kgs auquel on veut donner un régime — qui correspond exactement aux règles ci-dessus. L'alimentation de 24 heures comprendra :

- 250 grs. de lait;
- 200 grs. de viande pesée crüe;
- 400 grs. de légumes verts pesés crus;
- 150 grs. de beurre.

Le pain est supprimé et remplacé par du pain d'aleurone.

Partant de ces quantités totales on pourra alors les répartir comme suit sur les différents repas de la journée :

	Grammes	H. D. C.	Protéines	Graisses	Calories
<i>Petit déjeuner :</i>					
Lait	250	12,50	7,50	8	152
Beurre	50	—	—	42	378
Pain d'aleurone	—	—	—	—	—

Petit déjeuner :

	Grammes	H. D. C.	Protéines	Graisses	Calories
Lait	250	12,50	7,50	8	152
Beurre	50	—	—	42	378
Pain d'aleurone	—	—	—	—	—

	Grammes	H. D. C.	Protéines	Graisses	Calories
<i>Déjeuner :</i>					
Viande	100	—	18	22	270
Beurre	50	—	—	42	378
Salade cuite	200	10	2	—	48
Petit suisse	—	—	4	18	178
Pain d'aleurone	—	—	—	—	—
<i>Dîner :</i>					
Viande	100	—	18	22	270
Beurre	50	—	—	42	378
Epinards	200	20	2,50	—	90
Crème fraîche	100	4	4	24	248
Pain d'aleurone	—	—	—	—	—
		46,50	56	220	2.390

III. — Conduite à tenir pour l'emploi du régime.

Maintenant que nous sont connues la constitution et la façon d'établir un régime cétogène, il nous reste à envisager la manière de le conduire, au cours de l'évolution de l'infection colibacillaire.

Deux méthodes sont en présence et ont chacune leurs partisans : l'une consiste en une modification rapide et brutale de l'état chimique du milieu urinaire; l'autre, au contraire, permet d'obtenir le même résultat progressivement, en augmentant peu à peu la ration cétogène.

C'est ainsi qu'HELMOLZ estime préférable de donner tout de suite un régime très cétogène. Dans ce cas, les urines sont rapidement modifiées (changement brusque de la réaction-corps cétoniques dans l'urine). Ces conditions si différentes obtenues en peu de temps sont très défavorables au colibacille et l'éliminent plus rapidement. C'est ce principe que beaucoup appliquent en instituant alternativement pendant une période plus ou moins longue des régimes acidifiants et alcalinisants. Il faut alors attaquer tout de suite par un régime dont

3

le rapport est de $\frac{3}{1}$ en s'y maintenant ou en l'augmentant sui-

1

vant les résultats chimiques et bactériologiques réalisés dans l'urine.

DUNLOP agit de même. Dès le premier jour il donne un régime $\frac{3}{1}$, avec 30 gr. d'H. D. C. qu'il diminue chaque jour de 5 gr. jusqu'à obtention d'une cétose continue satisfaisante. Mais souvent des troubles d'intolérance apparaissent avec cette façon de faire. Ce même auteur ne les juge pas dus à des troubles du métabolisme, mais au grand apport soudain des graisses. Il suffirait d'augmenter de 5 gr. la dose des H. D. C. et de recommencer ensuite comme auparavant pour ne pas avoir des inconvénients.

Cependant, ces troubles sont gênants pour le malade, ils peuvent le détourner de son régime et dans certains cas, nécessiter l'arrêt du traitement.

Aussi est-il plus sage d'adopter la seconde méthode de l'augmentation progressive de la ration cétogène. Avec cette façon de faire le régime est mieux toléré par le malade et donne des résultats aussi satisfaisants. On commence donc par

un régime $\frac{2}{1}$, en suivant les variations du PH, l'apparition des corps cétoniques en quantité suffisante dans l'urine par des recherches quotidiennes; on augmente tous les deux jours le rapport, en passant par les différentes valeurs $\frac{3}{1}$, $\frac{3,5}{1}$, $\frac{4}{1}$ et

même $\frac{5}{1}$ si nécessaire), jusqu'à ce que les conditions cherchées soient obtenues. Si l'acidité est insuffisante ($\text{PH} > 5,3$), on pourra donner en même temps au malade du chlorure ou du nitrate d'ammonium par la bouche.

En admettant que tout se passe normalement, que le PH urinaire soit dans la zone nettement acide, et les corps cétoniques en quantité au moins égale à 0,50 %, à quel moment doit cesser le régime ? Il faut se baser pour cela sur l'examen bactériolo-

gique des urines. En effet, les signes cliniques subjectifs s'atténuent rapidement sous l'influence d'un tel régime, les brûlures après la miction, les envies impérieuses d'uriner, les douleurs diminuent souvent très tôt, apportant un soulagement appréciable au malade. Mais cette amélioration ne traduit pas obligatoirement une disparition de la pyurie et de la colibacillurie, et il est très fréquent chez ces patients, qui éprouvent un mieux incontestable, de trouver autant de pus et de germes qu'auparavant. Pour pouvoir affirmer l'efficacité du traitement, il est nécessaire d'obtenir des urines normales du point de vue cyto-bactériologique, des cultures stériles à trois examens faits tous les deux jours avec toutes les conditions d'asepsie nécessaires. De tels résultats peuvent être obtenus dans des temps variables. En général, les infections des voies urinaires supérieures nécessiteront un traitement plus prolongé que les cystites, par exemple.

Cependant, des nombreuses observations publiées par les auteurs qui ont utilisé le régime cétogène dans le traitement des infections colibacillaires de l'appareil urinaire, il ressort qu'une quinzaine de jours environ, est nécessaire. Ces délais ne sont pas régis évidemment par une règle absolue, telle infection n'exigeant que 8 jours pour avoir un examen bactériologique des urines témoignant de la guérison, telle autre, au contraire, demandant 20 à 22 jours.

Après que 3 examens d'urines ont été normaux, il est utile de prolonger le régime pendant 5 à 6 jours environ, en se rappelant toutefois qu'il vaut mieux ne pas dépasser une période de 3 semaines de cétose continue.

Nous verrons lors de l'étude des résultats chimiques obtenus, les différentes éventualités qui peuvent se produire, qui entravent la bonne marche du traitement, et les moyens d'y remédier.

IV. — Mode d'action du régime cétogène.

On a cru tout d'abord que l'action bienfaisante du régime était due à l'augmentation de l'acidité urinaire. Il est certain que celle-ci joue un rôle important. Mais des remarques clini-

ques et des études expérimentale (DICK, FULLER) ont montré que si l'acidité urinaire entraînait en jeu, il y avait autre chose dans l'urine d'un individu soumis au régime cétogène qui avait une action beaucoup plus importante.

En effet DICK, dans une communication à la Société Royale de Médecine, rapporte le résultat de son expérimentation. Ses conclusions sont les suivantes : sur 12 cas où l'urine fut acidifiée expérimentalement à un PH de 4,8, 10 montrèrent une inhibition du développement du coli. — Sur 12 cas, acidifiés de même à un PH de 5,5, 10 montrèrent un gros développement du même germe. Par conséquent un PH de 5,5 n'inhibe pas le développement du coli.

Il étudia aussi l'action d'une urine cétonique : sur 12 cas de PH acide inférieur à 5,5 et 17 cas de PH supérieur à 5,5, il n'y eut un accroissement bactérien dans aucun cas,

Il ressort de ces travaux qu'une acidité médicamenteuse donnant un PH de 5,5 ne produit pas la stérilisation de l'urine alors qu'au contraire une acidité même moins marquée due au régime cétogène la produit. Par conséquent le pouvoir stérilisant du régime est supérieur à celui des médicaments acidifiants puisqu'avec un PH plus alcalin que 5,5 on a quand même un arrêt de la croissance du germe. Mais on pouvait aussi en conclure qu'il y avait dans l'urine d'un individu soumis au régime cétogène un facteur qui avait un rôle bactéricide. C'est à ces mêmes conclusions qu'arrivèrent CLARK et HELMOLZ : des malades traités par le régime cétogène, ayant un PH urinaire très acide de 4,6-4,9 chez lesquels on ne trouvait pas de corps cétoniques dans l'urine, présentaient toujours les mêmes signes bactériologiques. Ils envisagèrent donc l'action, en plus de l'acidité urinaire, d'un corps ayant des propriétés bactéricides. Ils pensèrent que c'était l'acide acéto-acétique ou le diacétate de Na. C'est FULLER, biochimiste anglais qui montra en 1933, que le véritable agent thérapeutique est l'acide β oxybutyrique lévogyre; on le retrouve dans l'urine des malades ainsi traités.

On vérifia par la suite que pour avoir un résultat satisfaisant la concentration devait être de 0,50 % d'acide β oxybutyrique, à un PH convenable qui est de 5,5 au maximum.

Il existe d'ailleurs un balancement de compensation entre

ces deux coefficients : si l'acidité diminue il faudra une concentration supérieure en corps cétoniques et, inversement, une acidité plus importante devra être obtenue si ces corps ne se produisent pas en quantité suffisante.

On voit d'après ceci l'importance qu'il y a à estimer la réponse du malade au régime par l'examen chimique des urines, le plus fréquemment possible, tant au point de vue acidité qu'au point de vue quantité de corps cétoniques. Il sera nécessaire de les suivre très régulièrement pour pouvoir pallier à toute in-

suffisance, soit en augmentant le rapport : $\frac{\text{céto\`g\`ene}}{\text{anti\`c\`eto\`g\`ene}}$, soit en donnant en plus un sel acidifiant.

Différentes méthodes ont été proposées pour ces vérifications dont voici les principales :

a) *Corps cétoniques*. Il faudrait évidemment pouvoir évaluer la quantité d'acide β oxybutyrique contenue dans l'urine mais les méthodes actuelles sont beaucoup trop compliquées et beaucoup trop longues pour être introduites dans le domaine de la pratique courante. Aussi se contente-t-on d'une exploration qui n'a qu'une valeur d'indication, bien suffisante cependant.

Les Américains utilisent beaucoup une méthode dérivée du test ROTHÉRA, avec la technique suivante :

Dans un petit tube mettre :

1 cc. urine,

0,5 gr. sulfure d'ammonium,

0,05 solution aqueuse nitroprussiate Na à 5 %,

0,15 cc. ammoniacque,

bien agiter pour obtenir un bon mélange et chauffer au bain-marie à 20 pendant 7'.

Si une teinte rose se développe la concentration est inférieure à 0,05 %.

Si la coloration est pourpre, il suffira de diluer avec de l'eau dans un tube calibré jusqu'à obtention d'une teinte identique à celle de la solution standard contenue dans un tube semblable.

Le volume nécessaire multiplié par 0,004, donne la concentration % d'acide acéto-acétique.

La solution étalon est obtenue en mélangeant :

8 cc. de solution alcoolique de méthyl violet à 0,01 %

2 cc. — — — fuschine basique à 0,01 %

2 cc. — — — chrysoïdine à 0,01 %

que l'on complète par de l'alcool absolu, à 40 cc.

Cette méthode est cependant assez complexe et nécessite un outillage spécial. Si elle est utilisable dans un laboratoire, elle l'est beaucoup moins dans la pratique courante. Aussi, se sert-on de la réaction au perchlorure de fer, très simple, très rapide, que le malade pourra faire lui-même, au besoin, et qui consiste à

Mélanger à parties égales : chlorure ferrique à 10 %
: urine.

En présence de corps cétoniques, apparaît une coloration rouge porto, disparaissant à l'ébullition. (Il ne faut pas oublier que certains médicaments, l'aspirine par exemple, donnent cette réaction).

b) *PH urinaire.*

Pour le déterminer, on peut se servir :

1) Du comparateur de HELIGE avec différents colorants donnant des valeurs de PH échelonnées comme suit :

rouge de méthyl	4,4	6,0
rouge chlorophénol	5,2	6,8
bleu bromothymol	6,2	7,6
rouge crésol	7,2	8,8

2) Mais deux autres méthodes sont beaucoup plus simples et plus pratiques :

a) A 1 goutte d'urine, ajouter 1 goutte de rouge méthyle. Une coloration rouge ou orange indique un PH allant de 5,0 à 5,5. Au contraire, une coloration jaune traduit une urine trop alcaline.

b) L'autre procédé consiste à se servir d'un papier au rouge de chlorophénol.

Plongé dans l'urine : une couleur jaune indique un PH de 5,2 ou au-dessous. Une couleur pourpre traduit un PH insuf-

fisant. Cette dernière méthode est de beaucoup la plus simple.

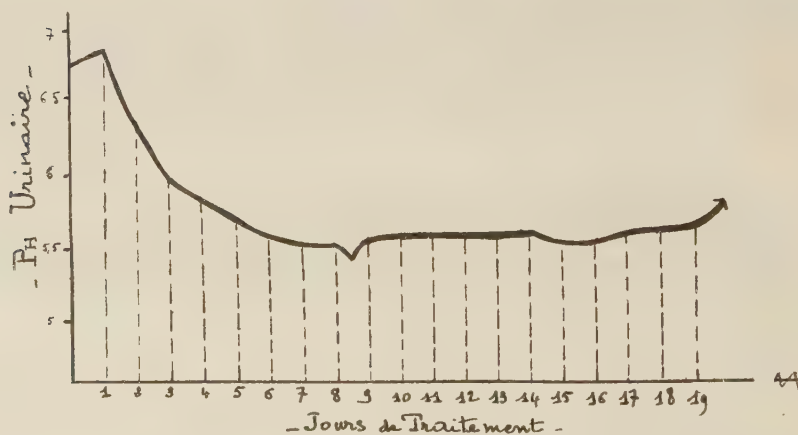
Nous voyons par conséquent que pour être bactéricide, l'urine doit avoir :

Un PH inférieur à 5,5;

Une quantité d'acide β oxybutyrique = 0,50 %.

V. — Les résultats chimiques.

Quels sont alors les résultats envisagés à ce double point de vue que donne le régime cétogène ? Ils sont variables. En général, il y a dès les premiers jours une chute brusque du PH et, la valeur la plus basse est atteinte en une semaine et se maintient ainsi pendant une quinzaine de jours. A ce moment, il tend à prendre une valeur supérieure. Cela ressort bien de l'étude qu'a faite ROBB, étude dans laquelle il suivit les PH de 10 malades. Ces malades atteints d'infections urinaires à colibacilles étaient soumis à un régime cétogène. ROBB fit un graphique de la moyenne quotidienne de ces PH que nous lui empruntons et qui met bien en évidence l'état de la réaction urinaire au cours du traitement.



Courbe des valeurs quotidiennes du PH Urinaire pendant
— le régime Cétogène —

Ceci n'est cependant pas une règle immuable. Il peut arriver que le PH tombe très brusquement si on augmente rapidement la ration des graisses.

Dans certains cas, on ne peut pas obtenir une acidité suffisante, soit pour des causes encore inconnues, soit parce que dans les insuffisances rénales et même aussi chez des sujets sains, le rein ne permet pas l'élimination d'une urine trop acide, soit par suite d'une mauvaise assimilation des graisses par le sujet ainsi que l'a remarqué HELMOLZ chez deux enfants (les corps gras étant retrouvés en grande quantité dans les matières fécales); soit enfin, et c'est une des grandes causes d'échec, que le malade ne se soumette pas complètement au régime.

Il est souvent utile d'associer au régime cétogène la prise quotidienne d'un acidifiant (chlorure d'ammonium ou nitrate d'ammonium, en général), puisque le PH n'est pas assez acide. En règle générale, si on n'obtient pas un PH inférieur à 5,3 en 3 ou 4 jours, il sera nécessaire d'agir ainsi car la continuation du régime à peu de chances d'amener une modification dans ce sens.

Dans nombre de cas cependant, le régime seul donnera une acidité suffisante avec un PH oscillant entre 4,5 et 5,0 (40 % des cas estiment COOK et BRASH).

De même, pour les corps cétoniques, il n'existe pas de règle fixe. Ils sont produits en quantité très variable. La cétose se développe habituellement en 3 à 5 jours. Elle est maximum pendant les premiers jours. Au bout de 10 jours, elle a tendance à diminuer et après 3 semaines elle a presque complètement disparu. On a remarqué que le plus souvent, les sujets qui présentaient des signes d'intolérance (nausées, vomissements, malaises), développaient une cétose très rapide et avaient les meilleurs résultats. Si au bout de 10 jours la quantité de corps cétoniques dans l'urine est insuffisante, il reste peu de chances d'en obtenir une meilleure en prolongeant le régime. Il est souvent utile de donner alors pendant une quinzaine de jours un régime normal puis de refaire, au bout de ce temps, un nouvel essai de régime cétogène qui réussit

quelquefois. Dans certains cas, on n'arrive jamais à obtenir des corps cétoniques dans l'urine et une modification du PH, et cela, malgré une diététique bien conduite, sans que l'on puisse en déterminer les raisons. C'est pourquoi FULLER eut l'idée de donner par voie buccale de l'acide β oxybutyrique. Avec 1 gr. 3 fois par jour, il obtint une légère augmentation de l'élimination dans l'urine, le malade étant en état de cétose cet excès d'acide ne peut pas être oxydé. Etant donné la difficulté d'obtenir l'acide β oxybutyrique LEVOGYRE, COOK et BRAASH ont employé la forme racémique. Ils donnèrent 2 grs avant chaque repas en capsules de 1 gr. chacune. Sur 10 de leurs malades, chez 3 qui n'étaient pas en état de cétose ils ne retrouvèrent pas d'acide β oxybutyrique. Dans les 7 autres cas, la cétonurie augmenta et la stérilisation de l'urine se produisit dans 6 d'entre eux, l'autre cas étant très amélioré au point de vue fonctionnel.

Dans le même ordre d'idée ces auteurs pensèrent que, puisque l'urine a un pouvoir bactéricide pour un PH de 5,5 avec une quantité de 0,5 % d'acide β oxybutyrique, l'instillation intravésicale d'une telle solution donnerait les mêmes résultats.

Ils introduisaient dans la vessie une solution d'acide β oxybutyrique à 2 %, à un PH de 4,4, en même temps qu'ils réduisaient la quantité des liquides ingérés pendant les 4 heures précédant l'instillation intravésicale pour éviter une trop grande dilution. Cette opération était renouvelée le lendemain et recommencée après un repos de 48 h. toutes les deux injections.

Mais lorsque l'acide β oxybutyrique est utilisé en ingestion, il subit une dégradation pendant son séjour dans l'appareil digestif, et n'est pas éliminé intact dans l'urine. Les produits de désintégration n'ont aucunement les actions thérapeutiques de l'acide lui-même. On s'est donc vite aperçu que cette voie d'introduction ne réalisait pas les conditions utiles.

Par contre, l'introduction dans la vessie d'une solution d'acide β oxybutyrique ne modifie pas ce corps; sa constitution est identique; cependant, il produit le plus souvent une irritation vésicale très pénible pour le malade, ce qui diminue notablement ses limites d'utilisation.

VI. — Conditions nécessaires à la conduite du régime.

On peut donc conclure de tout ce que nous avons exposé que le régime cétogène, pour être efficace, doit être un régime sévère pratiqué avec méthode, sous le contrôle constant du médecin et du laboratoire. Son utilisation n'est donc en rien comparable aux traitements habituels. Il doit être pour le malade et pour le médecin un objet de soins très particuliers sans lesquels les résultats sont nuls. D'où l'existence de conditions impératives absolument nécessaires à son efficacité, conditions auxquelles se subordonnent très souvent des inconvénients de toutes sortes tant d'ordre pratique que d'ordre chimique qui fatalement en réduisent l'emploi. Nous allons étudier, maintenant, les conditions indispensables à son efficacité; nous verrons aussi les inconvénients qui en découlent et la façon dont on a essayé d'y pallier, sans oublier les contre indications.

Les conditions nécessaires sont très nombreuses et d'ordre varié. Elles ont été très bien mises au point surtout par les auteurs américains et anglais qui ont utilisé ce régime sur une grande échelle et ont pu ainsi l'étudier complètement (CLARK, HELMOLZ, CABOT, entre autres).

C'est, de plus, un régime difficile à préparer pour le rendre appétissant et surmonter l'aversion que provoquent les graisses prises en grande quantité.

Enfin, nous avons vu que souvent il est impossible d'obtenir les réactions urinaires nécessaires, bien que le régime institué soit correct.

En dehors de ces conditions d'ordre pratique, il peut se produire certains troubles au cours du traitement.

Un phénomène fréquent est la constipation. La quantité d'aliments ingérés présente un petit volume et bien que composée en grande partie par des corps gras habituellement laxatifs, il arrive souvent que ces graisses ne soient pas suffisantes pour faciliter l'évacuation. Inconvénient minime auquel il sera facile de remédier par des laxatifs doux, agar par exemple, beaucoup plus rarement par de plus actifs comme les cathartiques.

A l'opposé peuvent survenir des diarrhées qui cèdent à une diète de 48 heures.

On a signalé des malades qui présentaient des lésions au niveau de la peau, lésions peu différentes de la pellagre. Elles semblent être dûes à l'insuffisance de vitamine B, par suite de la restriction des légumes verts et cèdent facilement à l'ingestion d'une préparation de levure de bière.

De même, BARBOKA a remarqué qu'un grand nombre de femmes soumises au régime cétogène présentent de l'aménorrhée qui cède dans les mêmes conditions que les lésions cutanées.

Mais beaucoup plus importants à considérer sont les troubles généraux et digestifs que présentent un grand nombre de malades. Ces sujets ont des nausées, des vomissements avec asthénie, perte de poids. Ces troubles sont dûs à l'acidose et surtout à la déshydratation, BYROM estime que la perte d'eau extra-cellulaire est responsable de la plupart d'entre eux.

Dans certains cas ils durent peu, sont supportables et disparaissent progressivement. Dans d'autres où ils sont très marqués, l'ingestion de sucre les fera disparaître, ou encore la suppression d'un repas. Néanmoins il n'est pas rare qu'ils obligent à l'arrêt du traitement, soit en rebutant le malade dès le début, soit parce que celui-ci ne peut vraiment pas le supporter.

RESULTATS CLINIQUES

Les résultats cliniques obtenus avec le régime cétogène sont souvent remarquables. Des nombreuses publications que nous avons consultées, il ressort qu'en moyenne 50 % des cas d'infections urinaires à colibacille sont guéris de cette façon. C'est d'ailleurs le chiffre auquel se rallient COOK et GAINSBOROUGH qui ont une grande expérience de ce genre de traitement. Mais ces 50 % se rencontrent dans les cas d'infections sans anomalies de l'appareil urinaire. Dans le cas contraire, les résultats sont beaucoup moins intéressants puisque la guérison ne survient que

dans 25 à 30 % environ. Et lorsqu'il y a insuffisance rénale, l'échec est à peu près certain.

Ces faits sont illustrés par les 2 statistiques suivantes que nous empruntons l'une à CHATAIN, l'autre à JOHNSON et qui corroborent exactement ces résultats.

CHATAIN	24 cas traités sans anomalies	{	15 guérisons
			6 rechutes
			3 échecs
	21 cas avec anomalies	{	6 guérisons
			5 rechutes
			10 échecs
JOHNSON	18 cas sans obstruction	{	12 guérisons
			4 rechutes, puis guérison après nouveau traite- ment.
			2 échecs
	18 cas avec obstruction	{	6 stérilisations
			4 rechutes
			8 échecs

REGIMES CETOGENES MODIFIES

C'est pour limiter au maximum ces nombreuses difficultés techniques d'application du régime cétogène, d'une part et, d'autre part les troubles qu'il peut provoquer que certains auteurs comme NESBIT, MAC DONNELL, ROURKÉ ont essayé de le modifier. Ils se basèrent sur ce fait bien connu que lorsqu'un organisme reçoit un apport de corps gras inférieur à ses besoins énergétiques, il utilise ses propres graisses; si le sucre ingéré est donné en quantité insuffisante, il se produit une cétose. Il suffit alors de donner un régime contenant $2/3$ gr. de protéines et $1/3$ de gramme d'H. D. C. par kg. de poids du corps en ajoutant juste la quantité de graisses nécessaire au bon goût de cette alimentation. L'ayant utilisé sur 80 malades de leur service, ils obtinrent chez ceux-ci des résultats identiques à celui du régime cétogène quantitatif. La cétose se produit dans les mêmes conditions et, surtout, aucun trouble n'est constaté; d'autre part, le régime n'est nullement désagréable à suivre pour le malade : autant de faits qui le font préférer à celui de CLARCK et HELMOLZ. En ajoutant du chlorure d'ammonium pour augmenter l'acidité urinaire, il donne les mêmes résultats, et les urines redeviennent normales en une quinzaine de jours.

Pendant ce traitement, le malade maigrit par suite de l'utilisation de ses propres graisses. Mais cela n'est pas un inconvénient très important. Les individus amaigris ne devant pas être soumis à un régime cétogène quel qu'il soit, on ne peut donc l'employer que chez des sujets normaux ou obèses. Chez ces derniers, il aura un effet profitable à ce point de vue. Les sujets normaux présenteront un amaigrissement, en général peu marqué qui ne survivra pas à l'arrêt du traitement, une fois la guérison obtenue.

Les mêmes auteurs signalent quelques causes d'échecs, sem-

blables à celles du régime cétogène quantitatif consistant en une cétonurie insuffisante,

ou une insuffisance de l'acidité urinaire malgré la présence de corps cétoniques en quantité convenable dans les urines,

ou encore impossibilité de faire apparaître la cétose chez les malades ayant une insuffisance rénale.

Tous ces faits se rencontrent avec le régime cétogène quantitatif. Ce ne sont donc pas des phénomènes nouveaux dont l'origine pourrait être imputable aux modifications apportées au régime.

Nous donnons de même un régime cétogène qualitatif se rapprochant beaucoup de celui de NESBIT et MAC DONNELL et nous obtenons aussi de très beaux résultats, comme en témoigne l'observation suivante :

Mme Fouf..., âgée de 37 ans est suivie à la consultation du Professeur CHIRAY, depuis le 9 février 1937, pour une poussée de cystite aiguë d'origine intestinale.

Lors de la première visite, elle ne présentait que des troubles intestinaux, qui duraient d'ailleurs depuis de nombreuses années. Ils consistaient en des douleurs tardives après les repas, douleurs épigastriques avec irradiations dans le dos, comparables à des brûlures, s'accompagnant de sensation de pesanteur. Jamais de vomissement alimentaire, mais de fréquentes régurgitations acides.

Ces douleurs durent quelques heures et sont accompagnés d'un ballonnement abdominal considérable, avec évacuation abondante de gaz.

Ces troubles survenaient par périodes espacées autrefois de plusieurs mois, mais depuis 2 ans, ils sont devenus plus fréquents, tous les 10 à 15 jours.

Par ailleurs la malade est constipée avec de temps en temps des débâcles diarrhéiques.

Associés à ces troubles intestinaux, elle a en outre des manifestations urinaires. Elle a constamment des signes de cystite plus ou moins nets : pollakiurie, mictions impérieuses suivies de brûlures urétrales; douleurs dans la région vésicale; température à 38°-38°5, urines troubles. Ces crises se manifestent toujours après un épisode intestinal.

En 1932, elle fait une poussée très aiguë de cystite, à la suite des mêmes troubles intestinaux, qui dura 15 jours.

Dernièrement, le 25 février, une autre crise qui dura 8 jours : douleurs intolérables dans le bas ventre; mictions fréquentes et doulou-

reuses; émission d'urines troubles et sanglantes à la fin de la miction. Une série de lavages au nitrate d'argent amène une amélioration.

Entre temps : toujours de petites poussées moins fortes sous la dépendance de troubles intestinaux. Les urines ne sont jamais claires.

Dans ses antécédents on relève une appendicectomie pour appendicite gangreneuse en 1936.

L'examen montre un cæcum gros et douloureux.

On soumet alors cette malade au régime cétogène. L'amélioration est rapide et incontestable. Les troubles urinaires ont disparu ainsi que les intestinaux : plus de gonflement, transit intestinal tout à fait régulier. Les urines examinées sont normales.

L'ACIDE MANDELIQUE

Aussitôt connus les résultats obtenus avec le régime cétogène, dans les colibacilloses urinaires, résultats si décevants jusqu'alors avec toutes les autres thérapeutiques, un très grand nombre de cliniciens s'emparèrent de ce moyen et l'appliquèrent à leur tour. Cependant, il ne faut pas cacher que beaucoup l'abandonnèrent à cause des nombreuses difficultés d'application et des soins rigoureux qu'il nécessite. Après que FULLER eut montré que son efficacité était due à la présence d'acide β oxybutyrique dans l'urine, à un PH convenable, on chercha, nous l'avons vu, à n'utiliser que ce résultat du régime. De là, les ingestions per os, les intillations intravésicales d'acides β oxybutyrique. Mais là aussi, après les premiers résultats encourageants, les difficultés apparurent. Aussi étant donnée la facilité d'emploi d'un médicament comparativement à celle d'un régime, a-t-on cherché un corps présentant les mêmes propriétés que l'acide β oxybutyrique sans en avoir les inconvénients. C'est au cours de recherches dans ce sens que ROSENHEIM, en 1935, a désigné l'acide mandélique comme remplissant toutes les conditions voulues.

Il a étudié dans son premier mémoire le pouvoir bactéricide des divers acides sur le colibacille, comparant leur action à celle de l'acide β oxybutyrique et a pu établir que l'acide mandélique était tout à fait comparable au facteur actif du régime cétogène.

L'acide mandélique a été étudié par SCHOTTEN en 1883 et KNOOP en 1905. C'est un corps chimique bien établi, considéré comme non toxique, qui a le gros avantage sur la plupart des antiseptiques urinaires d'être éliminé tel quel dans les urines. Sa stabilité est sa qualité essentielle. D'autre part, lorsqu'il est en quantité suffisante dans ce milieu, à un PH favorable, il

est doué d'un effet bactéricide important. Des diverses expériences faites, il ressort que l'urine d'un malade soumis à un traitement par l'acide mandélique bien conduit, doit présenter une concentration de 0,25 % de ce corps dans les urines, à un PH de 5,2 ou moindre. Il est à remarquer, cependant qu'il existe là, comme dans le régime cétogène, un balancement entre PH et acide mandélique; plus le premier est acide, moins la concentration du second a besoin d'être élevée.

ROSENHEIM conseille de donner 12 grammes par jour d'acide mandélique. Il faut espacer les prises pour que l'élimination soit la plus continue possible, ce qui est réalisé en donnant 3 gr., 4 fois par jour, après chaque repas et avant le coucher. Il utilisait une solution de 12 gr. d'acide qu'il neutralisait avec 1 gr. 50 de bicarbonate de soude et auxquels il ajoutait du jus de citron pour en masquer la saveur. De plus, il est nécessaire de réduire l'ingestion de liquide à 1200 cc. au maximum. Dans ces conditions, on obtient souvent un PH de 5,2 ou inférieur à ce chiffre. Dans le cas d'une acidité insuffisante (d'où la nécessité de suivre les variations quotidiennes du PH), on ajoute 6 à 8 grammes de chlorure ou de nitrate d'ammonium. La concentration d'acide mandélique dans l'urine est suffisante presque généralement.

Par la suite, on en arriva à utiliser les sels de sodium ou d'ammonium de cet acide. Et il semble que les résultats obtenus soient encore supérieurs à ceux de l'acide lui-même, surtout avec le mandélate d'ammonium qui est de beaucoup le mieux toléré.

On utilise dans ce cas des solutions préparées en ampoule de 5 cc. contenant 3 gr. du sel. Les doses étant les mêmes, le malade prendra par conséquent, 4 ampoules par jour (12 gr. de mandélate) délayées dans un peu d'eau sucrée, dans les mêmes conditions que l'acide mandélique, et ceci, 15 à 20 jours si cela est nécessaire.

Pour les enfants, les doses seront évidemment réduites, NEWNS et FILSONS ont établi une échelle de ces doses que nous reproduisons et qui est utilisée couramment.

Jusqu'à 6 mois	2 gr. par jour
6 mois-2 ans	2 à 4 gr. par jour
2 à 5 ans	4 à 6 gr. par jour
5 à 12 ans	6 à 9 gr. par jour

Les résultats publiés jusqu'à maintenant sont très satisfaisants et HELMOLZ et OSTERBERG ont pu dire à juste titre que l'acide mandélique (ou ses sels) était un antiseptique puissant quand le PH urinaire est convenable. Nous avons réuni, dans un tableau, les statistiques les plus importantes signalées pendant ces deux années (voir tableau page 112).

Il ressort de ce tableau que les infections urinaires à colibacille, sans obstacle des voies urinaires, réagissent de façon remarquable à l'acide mandélique ou à ses dérivés : 75 % de ces cas sont guéris en moyenne; les infections chroniques, semblent plus favorablement influencées.

On voit, d'autre part, que la cause des échecs est l'obstacle sur les voies urinaires, ce que démontrent bien les cas de pyélonéphrites chez les femmes enceintes rapportés par ROSENHEIM. En effet, les pyélonéphrites gravidiques n'ont guéri que dans 23 % des sujets, alors que la guérison remontait à 54 % chez des femmes présentant une infection urinaire post partum. La stase urinaire et partant les lésions qui la déterminent contrecarrent énormément l'action de ce médicament.

En général, les urines deviennent stériles rapidement : 2 à 3 jours après le début du traitement, la guérison définitive étant obtenue en 6 ou 7 jours, plus rarement en 12 à 14 jours. Il arrive cependant qu'il faille le prolonger mais il est alors utile de ne pas dépasser 3 semaines d'ingestion continue. Enfin dans certains cas qui ne cèdent pas facilement, on pourra ordonner avec de grandes chances de succès l'acide mandélique 1 semaine sur 2. Dans de tels cas, il y a intérêt à poursuivre 4 à 5 jours après la stérilisation des urines.

Un certain nombre d'incidents peuvent survenir; ils ne présentent pas, en général, une grande gravité. Le malade pourra avoir des nausées, allant occasionnellement jusqu'aux vomissements, il suffira le plus souvent de diminuer les doses prescrites

AUTEURS	CAS TRAITES	RESULTATS			
		Guérisons	Améliorations	Echecs	% de guérisons
ROSENHEIM, COMB, LOND.	19 infections urinaires aiguës.	17	—	2	38 %
	44 — chroniques.	28	—	16	63 %
	13 pyélonéphrites gravidiques.	3	—	10	23 %
	11 — post partum.	6	—	5	54 %
	7 infections urinaires à coli.	6	1 mais légère hématurie	0	85 %
DOLAN.					
LYON, DUNLOP.	16 — — —	12	1	1	75 %
NEWBIS, LOND, WILSON,					
Mc GILL.	36 pyélonéphrites chez l'enfant.	27	—	9	75 %
HOLBING, SCLIFF, LOND, PLATT	29 — — —	24	—	5	82 %
DALSACE.	7 infections urinaires à coli.	7	—	—	100 %
	5 infections chroniques.	1	4	—	20 %
BRAASCH.	Infections urinaires non compliquées.				
CARROL, LEWIS, KAPPEL.	37 pyuries.	30		7	80 % 81 %

et de recommencer le traitement en augmentant progressivement afin que le malade s'habitue. D'autre fois le changement de la préparation les fera disparaître.

Les troubles intestinaux se voient quelquefois, ils consistent en diarrhées qui n'ont pas un caractère grave.

DALSACE a encore signalé le cas d'une femme, ayant une cystite qui, au cours d'un tel traitement présente une irritation vésicale très marquée avec petites hématuries qui disparurent après. DOLAN a de même constaté quelques hématuries microscopiques chez quelques malades.

Enfin pendant la cure, il n'est pas rare de voir le malade présenter des signes généraux assez marqués : inappétence, fatigue, sueurs, bourdonnements d'oreille, surdité passagère que ce même auteur attribue à l'action du radical phénol de la médication. La plupart des auteurs estiment que ce ne sont pas des inconvénients sérieux au traitement. Toutefois, il est préférable en présence de tels symptômes d'arrêter momentanément cet essai.

Un point plus intéressant et plus important est l'action sur le rein : action irritante avec élévation de l'urée sanguine. En même temps, l'action bactéricide est très diminuée, le rein ne pouvant excréter l'acide en quantité suffisante. Aussi faudrait-il être très prudent pour son emploi chez les malades présentant une insuffisance rénale, un taux d'urée élevé et recourir de préférence à une autre thérapeutique, le milieu vacciné par exemple. C'est une des contre-indications de l'acide mandélique. Celles-ci sont rares d'ailleurs. Les malades fébriles, pourtant sont dans le même cas. Il y a intérêt à attendre la chute de la température avant d'instituer cette thérapeutique qui serait défavorable soit par la restriction des liquides qui doit l'accompagner, soit par elle-même, par l'hypéacidité qu'elle crée au niveau du rein, ou le développement d'une acidose.

Ces contre-indications sont par conséquent peu nombreuses, et l'emploi des sels de l'acide mandélique paraît être un des modes de traitement les meilleurs des colibacillooses. Les résultats sont obtenus rapidement et paraissent durables comme le fait voir l'observation suivante :

Mme. Am... (Malade du Professeur CHIRAY), présente en Juillet 1937 une poussée de cystite aiguë avec la symptomatologie au complet. Les urines sont très troubles, purulentes. La température est à 39°5. Les douleurs sont intolérables. Par l'interrogatoire on met en évidence tout un passé intestinal consistant en une constipation opiniâtre avec débâcles diarrhéiques. C'est à la suite d'un de ces épisodes qu'est apparue la cystite. Aussitôt la malade est mise à l'acide mandélique aux doses normales, qu'elle prit pendant deux mois avec deux interruptions de 15 jours. A la suite de ce traitement, les manifestations urinaires ont disparu à peu près complètement. Seules persistent des mictions fréquentes. Elle est complètement guérie fonctionnellement. Les urines sont redevenues claires. Les troubles intestinaux ont disparu sous l'influence d'un traitement bismuthé. Cette malade fut revue 2 mois après. La cystite ne s'est pas remanifestée, quelques légers troubles urinaires persistent, mais très atténués. Il n'y a plus de pus. L'intestin a toujours un fonctionnement normal.

LE MILIEU VACCINE

De grands espoirs avaient été fondés sur l'utilisation des thérapeutiques biologiques dans le traitement du syndrome entéro-rénal. Si à leur début, chacune de celles-ci a semblé efficace, on est cependant bien obligé de reconnaître à l'heure actuelle, avec tout le recul nécessaire, qu'aucune n'a tenu ce qu'elle promettait ! En effet la vaccinothérapie, la bactériophagothérapie, la sérothérapie ont à leur actif de belles guérisons, mais ces résultats sont d'une inconstance et souvent d'une instabilité extraordinaires. Seul le milieu vacciné semble plus régulièrement efficace. Ce n'est évidemment pas une thérapeutique toujours couronnée de succès, cependant on peut dire sans être taxé d'exagération, que c'est avec elle que sont obtenus le plus régulièrement des résultats intéressants.

En effet, la *vaccinothérapie*, encore employée couramment par les médecins, ne présente pas grand intérêt dans le traitement de cet état pathologique. Les stocks vaccins sont absolument inefficaces, cela étant dû aux innombrables races de colibacilles qui sont en cause dans ces infections. Seuls les auto-vaccins, fabriqués à partir du germe même du malade doivent être utilisés. Mais leur utilisation ne se vérifie que rarement avantageuse. L'injection intraveineuse doit être rejetée parce que trop violente et amenant des réactions de choc très intenses. La voie sous-cutanée a été couramment utilisée. Elle agit de cette façon, non seulement par la création d'une immunité active, mais aussi, comme l'ont soutenu LOEPER et LEPOUTRE, par des phénomènes de choc par l'introduction dans l'organisme de protéines étrangères (les peptones des cultures et des corps microbiens tués). Cependant, même par ce mode d'introduction, les résultats sont très inconstants et les échecs courants.

La vaccination par voie buccale au moyen d'auto-vaccins a de nombreux partisans. Outre les résultats médiocres, les améliorations pouvant se produire dès le début du traitement ne durent guère et les récidives sont en général fréquentes. On se heurte d'ailleurs à d'autres obstacles. GAEHLINGER et BECART soutiennent pourtant que ces obstacles ne sont pas insurmontables et que les nombreux échecs sont dûs non pas à l'inefficacité mais à la mauvaise utilisation du vaccin; ces auteurs incriminent une thérapeutique intestinale insuffisante par l'emploi de la vaccinothérapie seule, sans médication associée; mauvaise façon de l'employer; dans d'autres cas, une fabrication défectueuse du vaccin. C'est d'ailleurs là un point important. La technique est délicate, car il faut obtenir « la mort des germes à la limite précise de leur viabilité ». Ce qui nécessite un travail de laboratoire extrêmement précis et bien fait.

De tout ce qui a été publié sur la vaccinothérapie même appliquée de la façon la plus parfaite, on peut conclure que les résultats ne sont pas satisfaisants et souvent même, vont à l'encontre de ceux cherchés, en donnant un coup de fouet à l'infection.

La bactériophagothérapie, de toutes les méthodes biologiques paraissait être la méthode de choix. La découverte du bactériophage de d'HÉRELLE avait fait espérer que la lyse obtenue « in vitro » sur les germes pourrait être réalisée « in vivo ». En réalité, si de bons résultats ont répondu à ces espoirs, ce n'est pas avec le colibacille mais principalement avec le staphylocoque.

Le stock bactériophage polyvalent, même bien préparé avec des souches nombreuses ne donne aucun résultat. L'autobactériophage même ne donne que peu de résultats satisfaisants. Comme l'a dit HAUDUROY, il n'est pas le médicament spécifique que l'on croyait. Et les résultats se sont chargés de le démontrer. Cela tient notamment au fait qu'il existe des races de colibacilles résistants, sur lesquels la lyse ne peut s'effectuer, races que l'on trouve particulièrement dans les infections chroniques. Dans d'autres cas la lyse commence bien à se produire

mais ne peut se maintenir. D'où l'impossibilité d'obtenir le bactériophage adapté aux germes en cause; et ceci se produit dans la proportion de 40 %. Enfin même lorsqu'on peut utiliser un produit correct, les résultats ne sont pas probants et les rechutes sont fréquentes.

Un point capital de son emploi est de ne pas l'utiliser pendant longtemps. Cette prolongation ayant comme conséquence la sensibilisation des germes et l'augmentation de la résistance à tout autre traitement.

La sérothérapie par le sérum polyvalent purifié de VINCENT donne aussi des résultats inconstants.

Le Milieu Vacciné présente de gros avantages sur les méthodes précédentes. Sa préparation, quoique nécessitant beaucoup de soins est cependant facile à réaliser et ne se heurte à aucune impossibilité. Il est fabriqué à partir des germes mêmes du malade, c'est donc un auto-milieu vacciné. Son emploi très simple ne provoque jamais aucune réaction chez le malade pendant le traitement et ne le gêne en rien dans ses occupations. Enfin, ses résultats sont beaucoup plus constants que ceux des autres méthodes. Employé par le docteur NICOLAS qui l'a mis au point et dont nous reproduirons quelques observations avec le Professeur CHIRAY et le Docteur BENDA, il a toujours répondu dans la grande majorité des cas à ce que l'on en attendait et ce, par lui seul, puisqu'aucune autre thérapeutique ne lui est associée.

C'est PASTEUR qui le premier montra que les filtrats de cultures microbiennes avaient un pouvoir inhibiteur très marqué sur l'espèce en cause. Il leur donna le nom de « milieu vacciné ». BESREDKA a mis en évidence que cette action était due aux antivirus ainsi préparés, antivirus qui se forment dans les cultures anciennes et dans les milieux liquides seulement. C'est cette préparation des antivirus spécifiques en milieu liquide qu'est basé le « Milieu Vacciné ».

Mode de préparation du Milieu Vacciné.

Il nous semble indispensable d'indiquer les différents temps

successifs de ce travail depuis le prélèvement des urines jusqu'à la fabrication elle-même. C'est qu'en effet le prélèvement représente un temps essentiel dont dépendra la bonne marche des opérations suivantes. Il faut obtenir une culture pure de colibacille pour pouvoir opérer correctement. La prise des urines doit être faite le plus aseptiquement possible, avec un matériel stérile (sonde et récipient). Chez la femme, il est très facile de pratiquer un catéthérisme urthéral après un lavage du méat urinaire avec de l'eau bouillie et du savon ou un antiseptique léger. Chez l'homme cette opération est plus délicate. Aussi convient-il de procéder à un nettoyage soigneux avant de faire uriner le sujet. Dans l'un comme dans l'autre cas, on ne recueillera pas le premier jet d'urine, mais seulement à partir de 10 cc. à peu près. Ce prélèvement se fera de préférence le matin, à la première miction. Ce moment est de beaucoup le meilleur car les urines ont stagné dans la vessie pendant toute la nuit.

Aussitôt que possible commencera le travail bactériologique. Après avoir centrifugé une certaine quantité d'urine, on prélèvera le culot qui sera examiné en trois temps : d'abord à l'état frais sans coloration, puis après coloration : GRAM et ZIEHL NIELSEN. Ce triple examen permettra de voir s'il y a du pus ou non, mettra en évidence les éléments anormaux de l'urine, la plus ou moins grande abondance de germes en cause montrera si le colibacille est isolé ou associé. Le colibacille sera soupçonné déjà par ses caractères morphologiques : batonnets droits à bout arrondis, de dimensions variables, mobiles, Gram négatif. La recherche du BK par coloration de Ziehl est indispensable dans tous les cas pour pouvoir éliminer une tuberculose urinaire souvent masquée par une colibacillurie. Le moindre doute sur ce point commande une inoculation au cobaye.

Une fois constatée la présence de germes dans les urines, il convient de faire des cultures. Suivant l'abondance des microbes, onensemencera l'urine elle-même ou le culot de centrifugation. Il faut obtenir des colonies isolées, séparées lorsque plusieurs germes sont en cause.

L'identification des colibacilles sera faite au moyen d'ensemencements sur deux milieux particuliers :

L'eau peptonée et la gélose lactosée tournesolée.

C'est qu'en effet ce germe est grand producteur d'indol dans ce premier milieu. Certes ce caractère n'est pas constant et certaines souches n'en forment pas. Pourtant ce caractère indoligène est assez fréquemment constaté pour qu'il soit un bon moyen de diagnostic. A bout de 24 à 36 heures d'étuve à 37, le développement microbien est abondant et on peut mettre en évidence la formation de ce produit.

Sur gélose lactosée tournesolée on obtient rapidement une pullulation des germes avec attaque du glucide se traduisant par un virage au rouge du milieu avec production de gaz.

L'identification des germes associés se fera par les méthodes appropriées.

Une fois bien établi le diagnostic de colibacille dans les urines (par ses caractères morphologiques d'une part, et ses caractères culturels d'autre part), commencera alors la préparation proprement dite du milieu vacciné.

Il est cependant souvent intéressant de partir aussi du germe des selles lorsque semble vérifiée une altération colitique d'origine colibacillaire. Il est très difficile de juger du rôle étiologique du colibacille dans un processus colitique. Il n'existe actuellement aucun test bactériologique de ce pouvoir. Seul, un artifice s'est révélé apte à répondre à ce but; dans la très grande majorité des cas les résultats obtenus de cette façon se sont montrés concordants et l'emploi du milieu vacciné justifié par les résultats obtenus. Voici la façon d'opérer :

On dilue une petite quantité de matières fécales dans un volume important d'eau physiologique à 9 ‰. On ensemence légèrement avec la dilution très étendue la surface d'une plaque de gélose que l'on place sur l'étuve à 37, par conséquent à une température intermédiaire entre la pièce et 37. Si l'on obtient en 24 heures des colonies abondantes de colibacilles identifiés, on est à peu près sûr que celui-ci joue un rôle pathogène dans la lésion intestinale. En effet des selles d'individu normal pla-

cées dans les mêmes conditions colonisent à peine en ce laps de temps.

Il suffira alors d'ensemencer les germes pathogènes en eau peptonée à 2 %, en partant des microbes urinaires ou de ceux des urines et des selles en même temps. On portera ensuite la culture à l'étuve à 37, où on la maintiendra 13 jours. On fait une première filtration sur bougie L 2. Ce premier filtrat est remis à l'étuve 48 heures, puis filtré de nouveau sur L 7. Un nouveau séjour à l'étuve à 37 et une dernière filtration sur L 12 terminent alors les manipulations. On éprouve une dernière fois le produit obtenu en le laissant 24 heures à 37. Si le liquide reste parfaitement clair, il est mis en ampoules de 2 cc. et peut être employé sans danger.

Il est indispensable de respecter ces délais et ces différents temps et, surtout d'obtenir un dernier filtrat limpide.

Mode d'emploi du milieu vacciné.

Son mode d'emploi est très simple. Nous l'utilisons comme suit : par ingestion, en lavement rectal, et en instillation intravésicale. Autrement dit, le malade prend tous les quatre jours une ampoule par voie buccale, le matin. Le soir du même jour, on lui administre un petit lavement à garder avec le contenu d'une ampoule délayée dans un peu d'eau bouillie. Deux jours après, on introduit dans la vessie avec toute l'asepsie nécessaire le contenu d'une ampoule délayée dans 10 cc. d'eau distillée; le malade ne devant uriner que quelques heures plus tard.

Conduit de cette façon le traitement qui dure 40 jours environ est parfaitement bien toléré. Il est compatible avec une vie normale et ne gêne en rien le malade. Quelquefois cependant lors des 2 premières instillations peut se produire une petite irritation, peu importante habituellement qui disparaît si on continue l'administration.

Pendant tout ce temps il est préférable de ne donner aucun antiseptique. Une cure de sous-nitrate de bismuth avant le milieu vaccine prépare le terrain de façon tout à fait satisfaisante et une autre après consolide les avantages obtenus.

Les résultats de cette thérapeutique sont très intéressants. On constate rapidement une amélioration très nette que le malade signale de lui-même. Les troubles urinaires s'atténuent en général au bout de 4 ou 5 instillations et disparaissent rapidement. Le pus et les germes disparaissent de même, ainsi que les troubles accusés par le malade.

Les observations suivantes seront d'ailleurs plus démonstratives que tout ce que nous pourrions dire :

M. Beaud... (Malade du Professeur CHIRAY), présente un syndrome entéro-rénal caractérisé par des accidents urinaires colibacillaires et un dolichocolon. Soigné depuis longtemps pour des troubles intestinaux, ce malade est vu par le Professeur CHIRAY pour la première fois en Janvier 1932. Le diagnostic posé est alors celui de dolichocolon, vérifié radiologiquement. Grâce au traitement par le bismuth, les mucilages, un régime sans farineux, il obtient une très grande amélioration. Cependant il présente encore de temps en temps des périodes de constipation de 4 à 5 jours. Revu après un séjour à Châtel-Guyon, le côté intestinal est très amélioré, mais l'état général laisse un peu à désirer : nervosité, fatigabilité extrême, insomnie, céphalée. L'examen révèle une petite congestion hépatique. Quatre mois après, lors d'un nouvel examen on peut constater une prostatite avec un lobe droit sensible. A la suite de massages survient un accès de fièvre, les urines sont troubles. L'examen qui en est fait à ce moment montre la présence de pus et de colibacilles. Un milieu vacciné est alors préparé et le traitement commence. Rapidement les signes constatés disparaissent. Le malade éprouva une amélioration considérable de tous ses maux, eut des urines claires, et put mener une existence active, ce qu'il ne pouvait plus faire jusqu'alors. Ce résultat se maintient toujours. Dernièrement, un examen des urines a encore montré la présence de rares colibacilles, mais sans qu'ils causent de dommages.

Mme Aub... (Malade du Professeur CHIRAY) est suivie depuis Décembre 1931. Elle présentait un dolichocolon transverse avec colibacillurie. Cette malade a été opérée de l'appendicite à l'âge de 14 ans. Depuis cette époque elle a toujours souffert de l'intestin, et présentait des alternatives de diarrhée et de constipation; les digestions sont pénibles, le météorisme abdominal très intense; à l'examen, l'abdomen est ballonné, tympanique. Le foie est augmenté de volume et douloureux. Une radiographie intestinale montre un dolichocolon transverse, avec une boucle complète de l'angle droit.

Après quinze jours, la malade est revue au retour d'un séjour dans

le midi. Elle a eu une grippe avec réaction bronchitique et dès cet instant a commencé un épisode de colibacillurie avec cystite. Les urines sont troubles, d'odeur fétide; les mictions fréquentes et impérieuses n'aboutissent qu'à l'évacuation de petites quantités d'urine; les brûlures urétrales sont très marquées; l'examen des urines décèle une réaction leucocytaire modérée à éléments polynucléés et des colibacilles poussant abondamment sur les milieux de culture. L'examen coprologique montre une digestion sensiblement normale des aliments, une légère augmentation du taux des acides organiques totaux, et un développement extrêmement rapide de colibacilles et d'enterocoques par la méthode que nous avons indiquée. Un milieu vacciné est alors préparé en partant des souches des urines et des selles, que la malade commence 3 semaines plus tard alors que tous les symptômes ont persisté. A la fin du traitement la guérison des troubles urinaires est complète et les symptômes digestifs très améliorés. Les urines sont claires, non fétides, ne contiennent plus de pus et quelques colibacilles décelables seulement en cultures où ils poussent d'ailleurs très mal; ils ont un aspect polymorphe, granuleux. L'intestin a un fonctionnement normal, le foie ne présente rien de particulier. L'état général est très satisfaisant puisque la malade a repris du poids et n'éprouve plus aucun malaise.

Dans certains cas cependant il est nécessaire de refaire au bout de six mois un nouvel essai de traitement, qui, lorsque le premier n'a pas donné les résultats escomptés, ou n'a donné qu'une amélioration transitoire, est habituellement suivi d'un très bon résultat. Il n'y a pas intérêt à reprendre tout de suite une nouvelle tentative. L'expérience a montré qu'il est de beaucoup préférable d'attendre au moins six mois. Plusieurs de nos cas se sont présentés ainsi et ont nécessité deux cures de milieu vacciné, qui ont été couronnées de succès. Les deux observations qui suivent sont caractéristiques à cet égard :

M. Blanch..., 53 ans, ancien colonial, a été soigné très longtemps pour des crises de paludisme. Il présente de plus une hépatite. En 1931, au décours d'un accès fébrile il présente sa première poussée de cystite absolument typique. Soigné par des lavages antiseptiques, il obtient rapidement une grande amélioration de ses troubles, mais pas une guérison complète. Par moments reparaissent de petites manifestations urinaires, contemporaines de troubles intestinaux légers. Les urines sont parfois fétides, troubles pendant quelques jours, puis tout rentre dans l'ordre. Notre malade continue ainsi pendant 2 ans et demi environ. Peu à peu il éprouve une fatigabilité extrême, une asthénie marquée, il

devient nerveux, n'éprouve aucun goût pour son travail, a des maux de tête, et toujours de temps en temps ces petits épisodes urinaires. C'est alors que se produit une nouvelle crise de cystite avec température à 40° et tous les symptômes cliniques habituels. Le diagnostic posé est alors celui de cystite colibacillaire en rapport avec une coudure intestinale mise en évidence par la radiographie. Les traitements habituels restent sans effet. Les urines examinées sont troubles, d'odeur forte; la réaction leucocytaire est modérée, les colibacilles nombreux. Le milieu vacciné est alors préparé et le traitement commence en Octobre 1935. Dès la 5^e instillation intra-vésicale, les urines reprennent leurs caractères normaux, elles redeviennent claires; les signes de cystite s'atténuent et ont complètement disparu à la fin du traitement. Le malade se considère comme guéri. Cependant 2 mois et demi après il recommence à présenter les signes urinaires précédents, moins accentués et moins fréquents malgré tout. Habitant sur la Côte d'Azur il se fait soigner là, mais n'obtient aucun changement dans son état. Lors d'un de ses voyages à Paris, il revient nous voir et veut faire un deuxième essai de milieu vacciné. Encore une fois rapidement tous les symptômes disparaissent, urinaires et généraux : plus de fièvre, plus d'asthénie, urines normales. Il y a 7 mois de ceci. Nous avons eu de ses nouvelles récemment, qui sont très satisfaisantes; aucun trouble n'ayant reparu depuis, ce qui ne s'était jamais produit.

Mlle Hirl..., 30 ans, est soignée elle aussi depuis très longtemps pour une pyélonéphrite à colibacilles en rapport avec des troubles intestinaux. Deux ou trois fois par an elle présente une crise de pyélonéphrite typique, qui dure une dizaine de jours et cède à des lavages antiseptiques. Cependant entre ces crises aiguës persistent tout un état de malaise général, d'asthénie, de céphalée, et de nervosité qui lui rendent son travail très pénible. De temps à autre survient une petite poussée de température à 39 avec une accentuation des symptômes. Les urines sont toujours troubles. L'examen fait en Avril 1936 montre un peu de pus et des colibacilles en grande quantité. Le milieu vacciné est aussitôt préparé et le traitement commencé. Dès les premières instillations apparaît une irritation vésicale très pénible, qui ne disparaît qu'au bout d'une quinzaine de jours. Une petite amélioration est constatée, mais peu de temps après la fin du traitement l'état antérieur reparait exactement identique. La malade est alors soignée par vaccinothérapie, désinfectants urinaires et tous les moyens habituels sans aucun résultat. Elle reste ainsi jusqu'au mois d'Octobre dernier ou nous la revoyons. Son état n'a pas changé depuis la première fois. Les mêmes troubles ont persisté. C'est alors un deuxième essai de milieu vacciné. Dès la 4^e instillation intravésicale, on peut constater une grande modification des urines. Toujours troubles jusqu'à présent depuis plusieurs années, elles

s'éclaircissent, leur odeur putride disparaît. L'état général s'améliore rapidement. La malade a pris du poids, ne ressent plus aucun malaise. A la fin du traitement la guérison est complète. Un examen bactériologique montre des urines absolument normales. Il y a 4 mois que cette guérison est survenue. Nous avons revu notre patiente il y a peu de temps. Elle se considère comme guérie et n'a plus rien senti.

Nous avons par conséquent dans le milieu vacciné un moyen de traitement présentant de très nombreux avantages sur tous les autres dans son emploi et dont les résultats, jusqu'à maintenant nous ont donné de très grandes satisfactions. Nous nous promettons de pousser son étude encore plus à fond et de l'appliquer de façon systématique à tous les cas de colibacillose que nous rencontrerons, sûrs que nous serons de pouvoir améliorer et très souvent guérir complètement nos malades.

CONCLUSIONS

Nous avons eu pour unique objet dans ce travail d'exposer dans leurs grandes lignes certaines données de ces dernières années sur deux points particuliers (pathogénie et thérapeutique) de cet ensemble si complexe que constitue le syndrome entéro-rénal.

I. Au point de vue pathogénique, il nous est impossible de donner des conclusions absolues et définitives, mais toutefois nous pensons qu'il y a lieu d'admettre les points suivants :

1) La théorie classique de la migration du colibacille à partir de l'intestin, sa traversée sanguine, et sa fixation au niveau du rein, est admise de façon beaucoup trop générale sans que l'on tienne assez compte d'un certain nombre de facteurs qui en réduisent la fréquence. Pour que cet essaimage se produise, il faut en effet que les puissants moyens de défense dont disposent l'organisme en général, l'intestin en particulier soient dans un état de déchéance accusée, qui les empêche de remplir efficacement leurs fonctions de protection. Ces conditions se trouvent réalisées dans un certain nombre de cas, soit de façon transitoire par ingestion massive de produits toxiques et virulents (intoxications alimentaires) soit de façon plus continue au cours de l'évolution chronique de lésions intestinales (stade terminal des exocolites et des stases-appendicites chroniques), soit enfin dans certaines colites où l'élément toxique est indiscutable, par exemple les colites amibiennes.

2) Il nous paraît par contre plus plausible d'envisager une pathogénie toxique. Les corps élaborés au niveau de l'intestin (principalement dans sa portion cæco-ascendante) sous l'influence de la flore microbienne, les amines surtout, sont des produits éminemment toxiques. Absorbés par la muqueuse intestinale sous certaines conditions dont l'essentielle est la stase

et souvent la participation du grêle qu'elle entraîne, leur irruption massive dans l'organisme entrave les fonctions de détoxication. C'est alors aux divers émonctoires, le rein en premier lieu, qu'incombe la charge de les éliminer. Ils créent au niveau de cet organe des modifications du milieu favorisant la pullulation des saprophytes urinaires, le colibacille entre autres.

3) Le rôle prépondérant des obstacles sur le trajet des voies urinaires dans l'entretien de ces infections est indiscutable et reconnu, mais peut-être ne tient-on pas encore assez compte de leur grande fréquence. C'est sur eux que doit agir le médecin, c'est par le rétablissement du libre cours de l'urine qu'il obtiendra la guérison de son malade. Les petites hydronéphroses et les ptoses rénales sont le plus souvent rencontrées. Dans ce dernier cas, la fixation du rein ptosé amène non seulement la disparition des manifestations urinaires, mais fréquemment l'intervention agit indirectement sur le transit intestinal en le régularisant. Ceci étant dû aux connexions anatomiques existant entre le colon et le rein.

4) La notion de sensibilisation de lésions urinaires infectieuses par des corps toxiques d'origine intestinale ou autre est observée de façon courante. Nous en avons montré l'importance par quelques observations, dans lesquelles le rôle déclanchant d'une injection de propidon ou d'un lavage d'intestin était indiscutable. La valeur de cette constatation tient surtout dans la prudence à laquelle elle doit nous inciter dans le choix des thérapeutiques, et aussi en ce qu'elle est une preuve de plus du rôle des toxiques dans la pathogénie du syndrome entéro-rénal.

III. — Au point de vue thérapeutique, on peut établir de façon certaine que le régime cétogène, l'acide mandélique ou plutôt ses dérivés, le *milieu vacciné* sont des moyens d'une efficacité certaine. Les deux premiers de ces procédés, isolés ou même associés donnent de très bons résultats. Cependant nous avons vu les inconvénients du régime cétogène pour en obtenir des résultats satisfaisants. D'autre part l'acide mandélique et ses dérivés ont eux aussi leurs contre-indications et leurs incon-

vénients. Ce sont quand même des substances chimiques, reconnues non toxiques; toutefois il peut ne pas être indiqué de contraindre le rein à les éliminer; et seule une expérience prolongée de leur emploi pourra dire jusqu'à quel point ils sont inoffensifs.

C'est pourquoi nous avons surtout employé le milieu vacciné, mis au point par le Docteur Maurice NICOLAS, depuis une dizaine d'années, dont les effets ont pu être suivi sur une longue période de temps. Les résultats obtenus sont aussi intéressants que ceux des autres méthodes. Il a l'avantage d'être absolument inoffensif, très bien toléré, ne donnant lieu à aucun trouble quel qu'il soit; son emploi est par ailleurs tout à fait simple. Autant d'avantages qui nous incitent à le préconiser de préférence aux autres méthodes dans la thérapeutique du syndrome entéro-rénal, si décevante pendant longtemps.

Vu : Le Président de la Thèse,
CHIRAY.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — Néphrites et pyélonéphrites d'origine intestinale. *Journ. méd. et chir. prat.*, 10 mars 1920.
- — Septicémie colibacillaire. *Journ. des Prat.*, 1930.
- AINE et BRUNIER. — Les complexités cliniques et pathogéniques des colibacilloses urinaires chroniques. *Journ. Méd. Fr.*, Oct. 1937.
- ALEXANDER. — Le mandélate de sodium dans les cystites chroniques. *Lancet*, 1936.
- ALKAN. — Intestinale auto-intoxication. *Zeitsc. f. Arz.*, 15 avril 1932.
- AMMON, ROMA, OEKLEERS. — L'Action de l'acide mandélique. *Biogch. Zisch.*, 1931.
- ANDRÉOLI. — Colibacillose. *Soc. Pathol. Comparée*, 12 janv. 1926.
- ANTOINE. — Toxi-infections d'origine digestive : syndromes entéro-urinaire et entéro-hépatique. *Journal Méd. Franç.*, 19 mai 1922.
- — Rôle des infections du colon gauche dans étiologie du syndrome entéro-rénal. *La Médecine*. Juil. 1923.
- ARNOLD et DEMOLE. — Recherche sur élimination du colibacille introduit dans le sang circulant du lapin. *C. R. Soc. Biol.* T. 119.
- ASBERHOUSE. — Entéro-rénal. Syndrome. *Urol. a. Cut. Rev.* Déc. 1935.
- ASCHNER. — Deux cas peu communs de pyélonéphrites. *Journ. Am. Ass.*, 1920.
- BALICE (G.). — Contributo allo studio della sindrome appendiculo-rénale. *Gazz. d'Osp.*, 4 nov. 1928.
- BAND, DUNLOP, DICK. — Chronic pyelocystitis with particular reference to ketogenic diet. *Proc. Roy. Soc. Med.*, Janvier 1933.
- BARBOKA. — Present status of ketogenic diet and its use. *Pro. Staff. Meet. Chir. Mayo.*, 1931.
- — Dietetic treatment of chronic urinary infections. *Med. Clin. North. America*, Septembre 1933.
- BARGEN. — Observations sur la physiologie de l'intestin. *Il Policlino* (S. pratique), 3 mai 1937.
- BARON. — Formes cliniques, complications et traitement de la colibacillose urinaire. *Revue de Méd.*, Mars 1935.
- — Pyélonéphrites chroniques. Thérapeutique et hygiène. *Feuilles du praticien*, N° 12, 1937.
- BAUMANN. — Syndrome entéro-rénal et entéro-hépatique. *Journal Méd. Chir. Prat.*, 23 juin 1923.

- BAZY, — De la stagnation vésicale ou évacuation incomplète de la vessie chez la femme. *Journ. Urol.*, 1921.
- BEAUVY, — La colibacillose urinaire chronique. *Vie Médicale*, 10 sept. 1934.
- BÉCHER, — Auto-intoxication intestinale. *Klin. Wochenschrift*, 2 janv. 1937.
- BECKERICH, HAUDUROY, — Traitement des infections colibacillaires par le bactériophage. *C. R. Soc. Biol.* Janv. 1922.
- BELL, — Treatment of colibacilluria and pyelitis. *Lancet*, 8 oct. 1932.
- BERNARD, — Importance du facteur hépatique dans le syndrome entéro-rénal. *Journ. ds. Sc. Med. de Lille*, 13 juillet 1930.
- BERNASCONI, — Septicémie colibacillaire. *Assoc. Fr. Urol.* 1924.
- BERNHEIM, — Les infections urinaires du nourrisson. *Thèse Paris*, 1926.
- BESREDKA, — Immunité locale. *Paris (Masson)* 1925.
- Immunité locale de l'intestin. *Presse médicale*, 26 sept. 1936.
- BÉTHUME, — Infections colibacillaires des voies urinaires chez la femme. *Urol. A. Cut. Rev.*, 1920.
- BIANCHEDI, — Su di un caso di sindrome entéro-rénale. *Policlino*, 19 décembre 1932.
- BOECKEL, — Traitement de l'infection colibacillaire de l'appareil urinaire. *Strasbourg médical*, 5 avril 1932.
- BOOK, — Permeability of Kidneys to bacteria. *Amer. Journ. Pathol.*, 1933.
- BRAASCH, — L'acide mandélique et les infections urinaires. *J. A. M. A.*, 27 mars 1937.
- BROOKS, — Ketogenic diet in general practice. *Newcastle. Med. Journ.*, Janvier 1935.
- BRULÉ, — Garban. Hépatites et cholécystites d'origine intestinale. *Presse médicale*, 3 mars 1923.
- BRUNI, ANGELIS, — La flore microbienne et sa virulence. *Arch. Ital. Di. Urol.*, 1925.
- BUCHTEL, — Results in use of ketogenic diet for urinary infections. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 18 déc. 1935.
- BUCHTEL, COOK, — End results of treatment of urinary infections by ketogenic diet. *Min. Med.*, Sept. 1936.
- BURBOUGH-COSENS, — The syndrome entéro-rénal. *Lancet*, 13 nov. 1929.
- CABOT, — Treatment of infections of urinary tract by ketogenic diet. *Lancet*, 14 mai 1932.
- CAMBASSÈDES et BOURGEOIS, — L'étape lymphatique du colibacille dans le syndrome entéro-rénal. *Presse Méd.*, 17 août 1935.
- CAMPBELL, — Chronic urinary infections in infancy and childhood. *Urol. A. Cut. Rev.*, Août 1928.
- CANAVERO, — La dieta cetogena nella terapia delle colibatteriuria. *Giorn. batter. e. immunol.* Mai 1935.

- CAPERAA. — Traitement des colibacillooses urinaires par l'acide mandélique. *Thèse Bordeaux*, 1937-1938.
- CARROL, LEWIS, KAPPEL. — L'acide mandélique comme antiseptique urinaire. *J. A. M. A.*, 28 nov. 1936.
- CASTAIGNE. — Les infections urinaires d'origine digestive. *Journ. Méd. Fr.*, Mai 1922.
- CASTAIGNE (J. et A.). — Les colibacillooses urinaires consécutives à des infections aiguës qui ne sont pas dues au colibacille. *Journ. Méd. Fr.*, Oct. 1937.
- CASTAIGNE et ROUGIER. — Les colibacillooses urinaires au cours de la grossesse. *Journ. Méd. Fr.*, Oct. 1937.
- CERULLI. — La tappa intermediara del Bacterium coli nella sindrome entero renale (Ricerce sperimentali). *Rasseg. Intern. di clin. e. terap.*, 15 juin 1936.
- CHAPLIN. — Symptômes d'intolérance par l'acide mandélique. *Brit. Med. Journ.*, 7 déc. 1935.
- CHATAIN. — Le régime cétoène dans le traitement des infections urinaires chez l'enfant. *Prog. Méd.*, 15 fév. 1936.
- CHIRAY, BAUMANN. — Colite et Anaphylaxie. *Paris Méd.*, 1 av. 1933.
- Intoxication d'origine intestinale. *Presse Méd.*, 3 juin 1933.
- Traitement de l'intoxication d'origine intestinale. *Presse Méd.*, 14 juil. 1934.
- CHIRAY, BAUMANN, LARDENNOIS, NICOLAS. — Les colites chroniques. *Masson, Paris*.
- CHIRAY, LEBON. — Intoxication d'origine intestinale et ses rapports avec la colibacilliose. *Rapp. Congrès Chatel-Guyon*, 23-24 sept. 1934.
- Contribution à l'étude de la stase intestinale chronique. *Presse Méd.*, 25 mai 1927.
- CHOWN-BRUCE. — Pyelitis in Infancy. *Arch. Dis. Child.*, 1927.
- CICERI. — Osservazioni di colibacilluria e di infezione colibacilluri dell'apparechio orinario di orizine appendicistica. *Arch. Ital. di Urol.*, Mars 1933.
- CIRILLO. — Sulla sindrome entero renale da B. Coli. *Rass. Int. clin. e. terap.*, 31 mai 1932, 15 juin 1932.
- CLARK. — Escherichia coli bacilluria under ketogenic treatment. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 14 oct. 1931.
- Bacilluria and ketogenic treatment. *J. A. M. A.*, 14 mai 32.
- Ketogenic diet in treatment of urinary infections. *Journ. Urol.*, Fév. 1934.
- Régimes diététiques dans les infections urinaires. *J. A. M. A.*, 17 oct. 1936.
- CLARK, BIGSBY. — Traitement diététique des maladies de l'appareil urinaire. *J. Urol.*, Janv. 1937.

- CLARK, KETZ. — A simplified treatment of bacilluria. *J. A. M. A.*, 26 janv. 1935.
- CLARK, MOOR, HARREL. — Effect of ketogenic diet in infections of urinary tract South. *Méd. J.* Mai 1935.
- COOK. — Ketogenic diet in treatment of bacilluria of females. *J. Urol.*, Août 1934.
- B-hydroxybutyric acid as adjunct to ketogenic diet. *Proc. Staff. Meet. mayo Clin.*, 13 mai 1936.
- Nouvelles études sur l'usage de l'Acide mandélique dans les infections urinaires. *Proc. mayo Clin.*, 12 av., 17 av., 14 av. 1937.
- COOK, BRAASCH. — Further studies on use of ketogenic diet for bacilluria. *J. Urol.*, Juin 1935.
- COOK, BUCHTEL. — L'acide mandélique dans le traitement des infections de l'arbre urinaire. *J. A. M. A.*, 28 nov. 1936.
- COTTET. — Le syndrome entéro-rénal. *L'Hôpital*, Juil. 1928.
- CRANCE. — The treatment and cure of B. Coli infections of the kidney and bladder. *Urol. a. Cut. rev.*, Août 1928.
- Results in treatment of bacillus coli infections of urinary tract, including clinical significance of ketogenic diet. *Urol. a. Cut. Rev.*, Août 1933.
- Necessity for standardisation of treatment of bacilluria. *J. A. M. A.*, 26 janv. 1935.
- CRUICKSHANK. — Traitement des infections urinaires, l'acide mandélique. *Brit. Méd. J.*, 19 sept. 1936.
- DALSACE. — Un nouvel antiseptique urinaire : l'acide mandélique. *Presse Méd.*, 31 mars 1937.
- DEBRÉ, SÉMELAIGNE. — La colibacillose urinaire du nourrisson. *J. Méd. Fr.*, Sept. 1934.
- DE JONG. — Le traitement de la pyélite et de la cystite par le mandelate d'Ammonium. *Ned. Tijdsch. v. gen.*, 12 juin 1937.
- DESGEORGES. — Etiologie et traitement de la colibacillose. *Avenè med.*, Mai 1931.
- DESGEORGES. — Sur l'évolution à longue échéance des infections colibacillaires chroniques. *Cong. Chatel-Guyon*, 1934.
- DIETRICH. — Le mandelate de Na, antiseptique urinaire. *Am. J. dis. Child* 1937.
- DOLAN. — Essais par le mandelate d'ammonium dans les infections urinaires. Résultats de 16 cas. *J. A. M. A.*, 28 nov. 1936.
- DONOVAN. — Infections of urinary tract and ketogenic diet. *Clin. J.*, Nov. 1934.
- DUFILHO. — Les intoxications alimentaires. *J. Méd. Bordeaux*, 10 mars 1933.
- DUVERGEY. — Les colibacilloses urinaires. *Gaz. d. Hop.*, 11 juil. 1936.
- L'acide mandélique et ses dérivés dans le traitement des infections urinaires. *Gaz. d. Hop.*, 19 juin 1937.

- DUVERGEY, CAPERAA. — La thérapeutique mandelienne dans les infections urinaires. *J. Urol.*, Fév. 1938.
- FIESSINGER, WALTHER. — Le syndrome entéro-hépto-rénal. *J. Méd. Fr.*, Sept. 1927.
- FISCH. — Les variations de morphologie du coli dans les infections urinaires. *Journ. urol.*, 1926.
- Le stade intestinal du colibacille. *Arch. urol. clin. necker*, 4 sept. 1929.
- Stade urinaire du colibacille. *J. urol.*, Juil. 1931.
- Coli et pseudo-streptocoque. *J. Urol.*, Août 1934.
- FULLER. — Nature of bactericidal substance in urin of patients receving ketogenic diet. *Bioch. J.*, 1933.
- The ketogenic diet. Nature of the bactericidal agent. *Lancet*, 22 avril 1933.
- FULLER, COLEBROOK. — Treatment of urinary infections in puerperium by ketogenie diet. *Lancet*, 30 sept. 1933.
- GAEHLINGER. — Les néphrites d'origine intestinale. *La Clin.* Mai 1932.
- La colibacillose urinaire dans la pratique courante. *La Clin.* Mai 1933.
- Quelques considérations sur la colibacillose urinaire d'origine intestinale. *Brux. méd.*, 5 juin 1932.
- Infection intestinale et colibacillose urinaire. *Paris, Doin*, 1932.
- GAEHLINGER, BÉCART. — Vaccination des colites par voie buccale. *Presse méd.*, 30 janv. 1929.
- GAINSBOROUGH. — Therapeutic use of ketogenic diet. *Practitioner*, Janv. 1934.
- GAUSS. — Interrelationship of gastro intestinal and renal disease. *Ann. Intern. Med.*, Avril 1936.
- GIORDANO. — Rene mobile dextro, appendicite, colibacilluria. *Ref. med.*, 25 fév. 1933.
- Osservazione di colibacilluria di origine appendicitica. *Rinas méd.*, 15 juil. 1932.
- GOIFFON et PRETET. — Le diagnostic du syndrome entéro-rénal. *Paris Méd.*, 22 juin 1929.
- GOLOVANOFF. — Rôle de la bile dans l'infection colibacillaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1921.
- GOODMAN. — Treatment of urinary infections by ketogenic diet. *Trans. Am. Therap. Soc.*, 1934.
- GOSSET, JAHIEL, DELANNEY. — La sensibilisation endogène et son rôle en pathologie. *Progr. Méd.*, 8 mai 1937.
- CRAYSON, CARROL, BRANSFORD, LEWIS, KAPPEL. — L'acide mandélique, antiseptique urinaire. *J. A. M. A.*, nov. 1936.
- GRIGAUT, SCHNEIDER. — La recherche de l'oxalémie dans le syndrome entéro-rénal. *Soc. hydr. clim. méd.* Paris, 1925-1926.

- GUY LAROCHE. — Contribution à l'étude du rôle du foie dans le métabolisme de l'indoxyle. *Rev. méd. chir. des mal. du foie*, Mars 1934.
- GUY LAROCHE, DESBORDES. — Recherches cliniques et expérimentales sur l'indoxylémie. *Ann. Méd.*, Oct. 1932.
- GUY LAROCHE, GRIGAUT. — Renseignements fournis à la clinique par le dosage de l'indoxyle des urines. *Soc. méd. Paris*, 13 av. 1934.
- GUY LAROCHE, POUMEAU, DELILLE, GRIGAUT. — Variations des indoxyluries sous l'influence de la diurèse. *C. R. Soc. Biol.*, 8 juin 1929.
- GUY LAROCHE, POUMEAU, DELILLE. — Recherches expérimentales et cliniques sur l'indoxylurie. *Ann. Méd.*, Mars 1932.
- GUGGENHEIM. — Les amines biologiques. *Baillière*, Paris, 1934.
- HAMMOND. — Coli infections of urinary tract. *Clin. J.*, Août 1935.
- HEITZ BOYER. — Syndrome entéro-rénal. *J. Méd. Fr.* Mai 1922.
- Néphrites et pyélonéphrites d'origine intestinale. Syndrome entéro-rénal. *Soc. Méd. Hopit.*, 25 juil. 1919.
- Syndrome entéro-rénal. *J. Méd. et Chir.*, 10 mars 1920.
- Les bases physiopathologiques du syndrome entéro-rénal et des syndromes associés. *Ann. de Th. biol.*, 15 juin, 15 juil. 1934.
- Le syndrome entéro-rénal et les syndromes associés. *Cong. de Chatel-Guyon*, 1934.
- Conception d'ensemble du syndrome entéro-rénal et des syndromes associés. *J. Méd. Fr.*, Sept. 1934.
- HEITZ BOYER, GRIGAUT. — Indoxylurie test du fonctionnement intestinal dans le syndrome entéro-rénal. *J. Méd. Fr.*, Juil. 1933.
- HELMOLZ. — Ketogenic diet in treatment of pyuria of children with anomalies of the urinary tract. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 14 oct. 1931.
- Ketogenic diet in treatment of urinary infections in children. *J. A. M. A.*, 15 oct. 1932.
- Ketogenic diet in treatment of urinary infections in childhood. *Tr. Sect. pediat. Am. Méd. Ass.*, 1932.
- Use of ketogenic diet in treatment of urinary infections in childhood. *Acta paediat.*, 1932.
- Bactericidal effect of Ketonurine. *Proc. Staff. Meet. mayo. Clin.*, 4 mai 1932.
- Therapeutic results with Ketogenic diet in urinary infections. *Tr. Sect. Pediat. Am. Med. Ass.*, 1935.
- Vitesse d'excrétion et pouvoir bactéricide de l'acide mandélique dans les urines. *J. A. M. A.*, 22 nov. 1936.
- L'acide mandélique et la sulfanilamide. *J. A. M. A.*, 25 sept. 1937.
- HELMOLZ, OSTERBERG. — The concentration of B-oxybutyric acid and the Ph. in bactericidal urine. *Proc. Staff. Meet. mayo Clin.*, 17 janv. 1934.

- Cours de l'excrétion et pouvoir bactéricide de l'acide mandélique dans l'urine. *J. A. M. A.*, 28 nov. 1936.
- HOLLING, PLATT. — L'acide mandélique et le mandélate d'Ammonium dans le traitement des infections urinaires. *Lancet*, 4 avr. 1936.
- HRYTSCHACK. — Nouveaux procédés et moyens dans la lutte contre l'infection urinaire (mandélate de Ca). *Zeit. Urol. Chir.*, 12 août 1937.
- Traitement des infections urinaires par l'acide mandélique. *Mediz. Klinik*, 13 août 1937.
- HÜBLY, MASSON. — La thérapeutique de l'acide mandélique complément des soins post-opératoires de la vessie. *Proc. Mayo Clin.*, 9 juin 1937.
- HUC. — Deux cas d'infection colibacillaire grave guéris uniquement par le rétablissement chirurgical du transit intestinal. *Bull. Soc. Fr. urol.*, 16 avril 1934.
- JAMES. — Erythématoïse fébrile marquée au cours du traitement par l'acide mandélique. *Brit. Méd. J.*, 19 juin 1937.
- JOHANSEN, WARBURG. — Thérapeutique d'acidose dans les colibacilloses urinaires. *Acta méd. Scand.*, 1926.
- JOMAIN. — Une nouvelle thérapeutique de l'infection urinaire : l'acide mandélique et ses dérivés. *Ann. Med. Chir.*, 15 déc. 1936.
- LAUNAY. — Pyélocystites du nourrisson et anomalies congénitales des voies urinaires. *Gaz. Med. de Fr.*, 15 nov. 1937.
- LAVALIE. — Nouvelles études sur l'usage de l'acide mandélique dans les infections urinaires. *Conc. Med.*, 27 juin 1937.
- LE FUR. — De la part respective du rein et de la vessie dans les infections urinaires à colibacilles. *Arch. Fr. Bel. de chir.*, Sept. 1928.
- LEGUEU. — Les relations pathologiques de l'appendice et de l'appareil urinaire. *Rev. clin. et théor.*, 29 avril 1933.
- LEGUEU et FISCH. — L'étape sanguine du colibacille. *Soc. Fr. Urol.*, 18 mars 1929.
- LE LORIER, FISCH. — Colibacillose et Helminthiase. *Bull. Soc. obst. et gyn.*, Paris, 1925.
- LEMIERRE. — Les infections rénales d'origine intestinale. *La Médecine*, 1920.
- LEREBoullet, SAINT GINES. — Syndrome entéro-rénal. *Le nourrisson*, 1927.
- LYON. — B. Coli infection : aetiology and treatment. *Brit. Med. J.*, 8 sept. 1934.
- LYON, DUNLOP. — L'acide mandélique dans le traitement des infections urinaires. *Brit. Med. J.*, 7 déc. 1935.
- MACKENZIE. — L'acide mandélique dans les infections urinaires. *Brit. med. J.*, 27 février 1937.
- MACQUET. — Les accidents urinaires infectieux et mécaniques d'origine digestive. *Echo med. du nord*, 15 sept. 1928.

- MAHOUDEAU. — L'histamine entéro-rénal. *Marseille Méd.*, 5 mars 1928.
- MAISONNET. — Syndrome entéro-rénal. *Marseille Méd.*, 5 mars 1928.
- MARION. — Anomalies urétrales et leur influence sur le rein. *J. d. Pratic.*, 6 mars 1937.
- MANSON BARH. — Thérapeutique par l'acide mandélique. *Brit. Med. J.*, 1936.
- MICHON. — Les colibacillooses urinaires. *J. de Med. et chir. prat.*, 25 juil. 1934.
- MOODY, TROUS. — Invasions of body by bacteria from intestinal tract. *J. Inf. dis.*, 1923.
- MOURIQUAND, SÉDAILLAN et WEILL. — Résultats de l'examen bactériologique simultané des selles et des urines chez un nourrisson atteint de colibacilliose. *Lyon Méd.*, 29 sept. 1935.
- NABARRO. — Bacillus coli infections. *Brit. Med. J.*, 13 sept. 1930.
- NESBIT, MC DONNELL. — Low calory, low fat, ketogenic diet for treatment of infection of urinary tract. *J. A. M. A.*, 12 Oct. 1935.
- NESBIT, MC DONNELL, ROURKE. — Low caloric ketogenic diet for treatment of chronic urinary tract infections. *Urol. a. Cut. Rev.*, Oct. 1935.
- NEWBIS, LOND, WILSON, MC GILL. — L'acide mandélique dans le traitement de la pyélite de l'enfance. *Lancet*, 7 nov. 1936.
- NUNEZ DOMENECH. — Dolico-colon y colibacillosis. *Rev. Med. de Barcelona*. Fév. 36.
- OSTEN, HOLSTI. — Un cas de colon irritable par allergi. *Acta med. Scandin.*, 1931.
- OSTERBERG, HELMOLZ. — Détermination de l'action bactéricide de la « cétonurine ». *J. A. M. A.*, 1931 et 1934.
- A simple technic for clinical use in determining wether or not bactericidal action is present in ketonurine. *Proc. Staff. Meet. mayo Clin.*, 21 fév. 1934.
- PAFFRATH. — Die Bedeutung das Permeabilität der Dunndam Mucosa für die pathogeneses des dyspepsies und intoxication. *Monatschr. f. Kinderh.*, 1930.
- PAGNIEZ. — Traitement de certaines infections urinaires par le régime céto-gène. *Presse méd.*, 18 av. 1934.
- PAGNIEZ, PLICHET. — Le traitement des infections urinaires par le régime céto-gène. *Journ. Urol.*, Juin 1935.
- PERRAULT. — L'histamine : constitution-origines-action. *Progr. Med.*, 30 janv. 1937.
- PERRIER. — Syndrome entéro-rénal chronique avec néphroptose, 23^e Sess. Assoc. Fr. Urol.
- PLICHET. — Le traitement des infections urinaires par l'acide mandélique et les mandelates. *Presse Méd.*, 28 oct. 1936.
- Le traitement des infections urinaires par l'acide mandélique. *Presse Méd.*, 3 mars 1937.

- RAFIN. — Syndrome entéro-rénal. *Avenir méd.*, Nov. 1931.
- RATHERY. — Syndrome entéro-rénal. *Presse therm. et Climat*, 1 juin 1928.
- Syndrome entéro-rénal. *Presse therm. et Climat*, Nov. 1928.
- RAVINA. — Traitement des infections urinaires par l'acide mandélique et ses dérivés. *Presse médicale*, 3 mars 1937.
- RECTOR et WHEELER. — Use of Ketogenic diet in chronic pyuria, preliminary report. *New England Journ. Med.*, 26 juillet 1934.
- RENNIE. — Ketogenic diet in treatment of pyuria in childhood. *Arch. Dis. Childhood*, Février 1933.
- RICHERS. — Traitement d'une hydronéphrose par l'acide mandélique. *Brit. Med. Journ.*, 1936.
- ROBB. — Ketogenic diet in treatment of infection of urinary tract with review of 16 cases. *Brit. Med. Journ.*, 23 décembre 1933.
- ROSENHEIM. — L'acide mandélique. *Lancet*, 1935.
- Mandelic acid in treatment of urinary infections. *Lancet*, 1935.
- L'acide mandélique dans le traitement des infections urinaires. *Lancet*, 1936.
- Treatment of urinary infections with ketogenic diet. *Clin. Journ.*, Sept. 1934.
- ROSENHEIM, CAMB, LOND. — L'acide mandélique dans le traitement des infections urinaires. *Lancet*, 7 nov. 1936.
- ROSENHEIM, RICHERS. — Discussion sur les antiseptiques rénaux y compris mandélates de Na et d'Ammon. *Proc. R. Soc. Med.*, 30 fév. 1937.
- ROSENMUND, SCHINDLER. — L'acide mandélique. *Arch. D. Pharm.*, Mai 1928.
- ROUX. — Syndrome entéro-rénal. *Journ. Méd. Franç.*, Mai 1922.
- Equilibre des fermentations et des putréfactions. *Arch. Mal. App. Digest.*, Avril 1930.
- SCHACK. — Recherche sur l'action de l'acide mandélique dans les pyuries chez l'enfant. *Klin. Wochenschrift*, 7 août 1937.
- SCHNEIDER. — L'indoxylène dans les différents syndromes rénaux. *Presse therm. et Climat*, 1 nov. 1934.
- SCHNEIDER, GRIGAUT. — La recherche de l'oxalémie dans le syndrome entéro-rénal. *Soc. Urol. Paris*, Novembre 1926.
- SCHNOHR. — Traitement des affections urinaires par le mandélate de Ca. *Lancet*, Mai 1937.
- SHOLL, JANNEY. — The growth of coli in urine et varying hydrogen ions concentrations. *Journ. Urol.*, Avril 17.
- SOETERS. — Ketogenic Diet in chronic pyuria, in epilepsy. *Maandschr. V. Kindergeneesk.*, Janvier 1934.
- STEPHENSON, STICKLAND. — Further experiments on the formation of formic hydrogenase by Bact. *Coli Bioch. Journ.*, 1933.

- SUMMERFELDT, JONHSON et KAAKE. — Ketogenic diet in persistent pyurie. *Arch. Disea. Childhood*, Octobre 1933.
- TOLL. — Asthme (avec bacillurie) traité par l'acide mandélique. *British. Journ. Med.*, 1936.
- UNDERWOOD. — Some aspects of ketogenic diet in relation to urinary infection. *St. Barth. Hosp. Journal*, Janvier 1933.
- VINCENT. — Processus infectieux rénal dans la colibacillurie. *C. R. Soc. Biol.*, Juillet 1922.
- Sur la pathogénie et les conditions d'entretien de la colibacillurie. *C. R. Acad. Sc.*, 1925.
- Sur l'élimination urinaire du coli et son origine hématogène. *C. R. Acad. des Sc.*, 26 janvier 1925.
- Toxine neurotrope. *Ac. de Med.*, 5 nov. 1928.
- VIRGILIO FRANCESCO. — Le rapport entre l'angle colique droit et le rein mobile. *Arch. de Necker*.
- WAKEFULDS, MAYO, BARGEN. — Syndrome entéro-rénal et insuffisance rénale. *J. A. M. A.*, 22 juin 1935.
- WEHRBEIN. — On treatment of persistent B. coli infections of urinary tract. *Urol. a. Cut. Rev.*, Décembre 1935.
- WELLS. — Active agent in treatment of urinary infections by Ketogenic. *St. Barth. Hosp. Rev.*, 1934.
- WIELDER et POLLACK. — Ketosis and Ketogenic diet : their application to treatment of epilepsy and infection of urinary tract. *Inter. Clin.*, 1935.
- WLKINSON. — L'acide mandélique dans les infections urinaires. *Pharm. Journ.*, 1935.
- Thérapeutique par l'acide mandélique. *Brit. Med. Journ.*, 1936. *Lancet*, 1936.
- Bacillus coli infections. *Brit. Med. Journ.*, 13 sept. 1930.
- WILSON. — Treatment of colibacilluria by ketogenic diet. *Lancet*, 1932.
- Treatment of chronic B. coli infections of urinary tract by Ketogenic diet. *Post. Grad. Med. Journ.*, Mars 1933.
- Prognosis in infection of urinary tract by colon bacillus. *Lancet*, 8 décembre 1934.
- WILTSIE. — Chronic intestinal toxemia. *Intern. Journ. Med. A. Surg.*, Avril 1933.
- WINKINSON. — Thérapeutique par l'acide mandélique. *Lancet*, 1936.
- WOLFROMM. — Traitement médical de la pyélonéphrite colibacillaire. *Presse médicale*, 9 octobre 1935.
- YOUNG, COLSTON, HILL. — Infections in the genito urinary tract and complications; further advances in treatment. *J. A. M. A.*, 1932.

TABLE DES MATIERES

Préface	15
Introduction	17
Plan	19
I. Etude pathogénique du syndrome entéro-rénal	20
La conception classique	20
II. L'intoxication intestinale dans cette pathogénie	32
III. Les infections associées	78
IV. La notion de sensibilisation	83
V. Etude des agents thérapeutiques	86
Le régime cétogène	86
L'acide mandélique et ses dérivés	109
Le milieu vacciné	115
VI. Conclusions	125
VII. Bibliographie	128

